



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 décembre 2017

Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017

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	Modification des conditions d'inscription avec réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	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.

SMR	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.
ASMR	Compte tenu : - des résultats de l'étude ouverte, ce qui en limite la portée, montrant la non infériorité de XULTOPHY versus un schéma insulinaire basal/bolus en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines chez des patients non contrôlés par insuline glargine et metformine, - du profil de tolérance de XULTOPHY caractérisé par des troubles digestifs (nausées) à mettre au regard des hypoglycémies plus fréquentes et une prise de poids dans le groupe insuline basale/bolus, - de la limitation de la dose d'insuline à 50 unités avec XULTOPHY, alors que certains patients peuvent nécessiter l'administration d'une dose supérieure d'insuline, la Commission estime que 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.
ISP	XULTOPHY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du diabète de type 2.
Place 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. La Commission estime qu'une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre préalablement à la prescription de XULTOPHY peut être pertinente. Dans la mesure où l'insuline dégludec (TRESIBA) n'est pas commercialisée, la prescription de XULTOPHY implique un changement de l'insuline basale et par conséquent une surveillance particulière lors de l'instauration de XULTOPHY. XULTOPHY n'est pas adapté aux patients DT2 nécessitant une dose d'insuline supérieure à 50 unités. La Commission rappelle l'importance de l'information du patient 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/09/2014 Rectificatif en date du 14/09/2017 : intégration de l'étude DUAL VII dans le paragraphe 5.1 du RCP. 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	2017	
	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

XULTOPHY est une association fixe 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), qui s'administre en 1 injection quotidienne unique.

Dans son avis du 20 janvier 2016, lors de l'inscription, la Commission de la transparence avait estimé que le service médical rendu (SMR) de XULTOPHY était important uniquement chez les patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé. 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.

Dans son avis du 05 avril 2017¹, la Commission avait confirmé la place dans la stratégie thérapeutique de XULTOPHY uniquement pour les patients dont le traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre est optimisé.

Le laboratoire sollicite une modification des conditions d'inscription², pour les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale associée à la metformine, et revendique un SMR important et une ASMR V dans le cadre d'une intensification du traitement chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale et metformine, sur la base des résultats d'une étude versus insuline basal/bolus.

¹ Dans son avis du 05 avril 2017, la Commission avait estimé que son SMR était insuffisant dans l'extension d'indication chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous analogue du GLP-1 et antidiabétique oral. Cette indication n'est pas incluse dans le champ de la présente réévaluation.

² XULTOPHY est inscrit sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités 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 (JO du 14/06/2016).

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.

[...]

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 ou modérée 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 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 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,

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

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 :

L'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 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.

Actuellement, 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, ceci dans le cadre d'un avis spécialisé (avis du 20 janvier 2016 et du 05 avril 2017).

Le besoin médical dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par l'insuline basale associé à la metformine est actuellement couvert par les alternatives disponibles (cf paragraphe 06.1).

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 :

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 aspartate <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an.	18/07/2013	Important	-	Oui
FIASP Insuline aspartate <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte.	19/07/2017	Important	ASMR V par rapport à NOVORAPID	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 ⁵

⁵ Remboursement en cours d'examen chez l'enfant de 1 an à 23 mois.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
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

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication**	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/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	Non en association à une insuline basale + metformine
TRULICITY Dulaglutide <i>Lilly</i>	Oui	En association avec d'autres hypoglycémiant, 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

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- Les schémas insuliniques basal/bolus : cf. les comparateurs cités dans les tableaux 1 et 2 ci-dessus,
- L'association libre d'une insuline basale (Tableau 2) et d'un analogue du GLP-1.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, XULTOPHY est pris en charge dans 12 pays Européens et aux USA.

Pays	Prise en charge		
	Oui / Non / en cours	Périmètres et conditions	
République Tchèque	Oui	Pour les patients DT2 avec une sécrétion d'insuline fonctionnelle insuffisamment contrôlés (HbA1c>60mmol/mol) par une association d'au moins 1 ADO et insuline basale ($\geq 20U$)	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale + ADO
Hongrie	Oui	Initiation par le spécialiste	Chez les patients insuffisamment contrôlés par ADO
Slovénie	Oui	IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$	Chez les patients insuffisamment contrôlés par ADO+GLP-1 ou ADO+insuline basale
Autriche	Non	Initiation par le spécialiste	
Danemark	Oui		Patients insuffisamment contrôlés par analogue du GLP-1 ou insuline basale
Pays-Bas	Oui	IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, contrôle insuffisant par insuline basale + ADO sur une période d'au moins 3 mois	Patients insuffisamment contrôlés par insuline basale + ADO (metformine et/ou sulfamides)
Norvège	Oui		Patients insuffisamment contrôlés par analogue du GLP-1 ou insuline basale
Slovaquie	Oui	DT2, HbA1c>7% Initiation par le diabétologue. Si HbA1c ne baisse pas de plus de 0.5% pendant 6 mois, le traitement ne sera plus pris en charge	Chez les patients insuffisamment contrôlés par insuline basale
Grèce	Oui	DT2	
Suède	Oui	Libellé TLV : Pour les patients n'atteignant pas les objectifs glycémiques sous insuline basale en raison d'hypoglycémies répétées.	
Suisse	Oui	IMC > 28 kg/m ²	
Royaume-Uni	Oui (avis SMC 12/10/2015 et avis AWMSG 21/10/2015)	(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. (AWMSG) Pour utilisation en association avec les hypoglycémiantes oraux quand ceux-ci combinés avec l'insuline basale ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.	
Allemagne	Oui	Sans bénéfice thérapeutique supplémentaire pour les patients non contrôlés sous insuline basale (IQWiG)	

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	-

Date de l'avis (motif de la demande)	05/04/2017 (Extension d'indication)
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 <u>ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1</u> ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR (libellé)	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication.
ASMR (libellé)	-
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'indication en remplacement d'une insuline basale et en association avec la metformine, la Commission avait précédemment évalué 2 études de phase III :

- Une étude DUAL II⁶ (3912) de comparaison de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline degludec seule + metformine,
- Une étude DUAL V (3952) ouverte, de non infériorité de XULTOPHY + metformine par rapport à l'insuline glargine + metformine.

Ces études portaient sur des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline basale et metformine. Le critère principal commun aux études était la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines de traitement. Leurs résultats sont rappelés au paragraphe 9.1.1.

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude DUAL VII, de non-infériorité, qui a comparé XULTOPHY par rapport au schéma basal/bolus sur le critère principal de la variation d'HbA1c à 26 semaines, chez des patients qui étaient insuffisamment contrôlés par insuline basale et metformine.

⁶ 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.

Par ailleurs, il a été identifié l'étude DEVOTE⁷ qui a évalué la survenue d'événement cardiovasculaire de l'insuline dégludec versus l'insuline glargine et l'étude SWITCH 2⁸ qui a comparé l'insuline dégludec versus l'insuline glargine en termes de survenue d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique. Leurs résultats ne sont pas détaillés dans la mesure où ces études n'ont pas évalué l'efficacité et la tolérance chez des patients non contrôlés par insuline basale et metformine.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des résultats des études versus insuline basale seule (+ metformine)

Les résultats sur le critère de jugement principal, à savoir la variation d'HbA1c à 26 semaines, des études DUAL II et DUAL V figurent dans le tableau ci-après.

	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 dégludec (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 (Borne supérieure de l'IC95% inférieure à la borne de non-infériorité de 0,3%).

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%).

Dans l'étude DUAL II, XULTOPHY a été supérieur à l'insuline dégludec 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 dégludec 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%

⁷ Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:723-32.

⁸ Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA 2017 ; 318 (1) : 45-56.

(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.

9.1.2 Etude versus insuline glargine + insuline asparte (DUAL VII)

Référence	Etude DUAL VII NN9068-4185															
Type d'étude	Etude de non infériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, XULTOPHY (IDegLira) +metformine versus insuline glargine+insuline asparte (IGlar+IAsp) + metformine.															
Schéma de l'étude	IGlar + metformine N = 506 IDegLira + metformine (N=252) Titration forcée (cible 4-5 mmol/L) Initiation à 16 doses unitaires IGlar (U100) + IAsp + metformine (N=254) Titration forcée (cible 4-5 mmol/L) Initiation moyenne à 45U (33U + 3*4U) 0 Randomisation 1:1 26 semaines Schéma de titration de l'insuline basale : <table><tr><th colspan="2">Valeur de glycémie avant le petit-déjeuner</th><th>Ajustement de la dose</th></tr><tr><th>mmol/L</th><th>mg/dL</th><th>Dose unitaire ou U</th></tr><tr><td>< 4,0</td><td>< 72</td><td>-2</td></tr><tr><td>4,0 – 5,0</td><td>72 - 90</td><td>0</td></tr><tr><td>> 5,0</td><td>> 90</td><td>+2</td></tr></table>	Valeur de glycémie avant le petit-déjeuner		Ajustement de la dose	mmol/L	mg/dL	Dose unitaire ou U	< 4,0	< 72	-2	4,0 – 5,0	72 - 90	0	> 5,0	> 90	+2
Valeur de glycémie avant le petit-déjeuner		Ajustement de la dose														
mmol/L	mg/dL	Dose unitaire ou U														
< 4,0	< 72	-2														
4,0 – 5,0	72 - 90	0														
> 5,0	> 90	+2														
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de XULTOPHY par rapport au schéma de référence basal/bolus en association à la metformine chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par de l'insuline glargine + metformine, pendant 26 semaines.															
Méthode																
Principaux critères d'inclusion	- Patients diabétiques de type 2 diagnostiqués depuis plus de 6 mois - Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans - HbA1c compris entre 7 et 10% - IMC ≤ 40 kg/m² - Traitement par insuline glargine depuis au moins 90 jours à une dose quotidienne stable comprise entre 20 et 50 U - Dose stable de metformine (≥ 1500 mg ou dose maximum tolérée) depuis au moins 90 jours															
Description	Randomisation (1 :1) dans un des 2 groupes :															

des groupes de traitement	Groupe IDegLira : arrêt du traitement par insuline glargine puis instauration de IDegLira, à la dose de 16 doses unitaires (16 U d'insuline dégludec + 0,6 mg de liraglutide). Administré 1 fois/jour. Groupe IGlar+IAsp : poursuite de la dose d'insuline glargine reçue avant d'entrer dans l'étude, soit 33 U en moyenne. L'insuline asparte, rapide, était débutée à la dose de 4 U par repas, soit une dose totale d'insuline de 45 U au début de l'étude. L'insuline glargine était administrée 1 fois par jour et l'insuline asparte avant chaque repas. Schémas de titration : Un objectif de 4-5mmol/L (72-90 mg/dL) était fixé pour la glycémie à jeun. En fonction de cette GAJ, la dose d'insuline basale était ajustée 2 fois par semaine, à raison de +2 ou -2 U selon le résultat. La dose maximale de IDegLira était de 50 doses unitaires tandis qu'aucune dose maximale n'avait été fixée pour l'insuline glargine. La dose d'insuline asparte était ajustée selon un objectif de glycémies préprandiales du repas suivant et au coucher de 4-6mmol/L (72-108 mg/dL). La titration était effectuée 2 fois par semaine, avec une variation de +1/-1U selon les résultats des glycémies.
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c après 26 semaines de traitement.
Principaux critères de jugement secondaires	- Nombre d'épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés survenus pendant les 26 semaines de traitement - Variation du poids après les 26 semaines de traitement - Dose d'insuline (basale et totale) après 26 semaines de traitement - Variation de la glycémie à jeun à 26 semaines - Patients répondeurs (oui/non) au critère composite regroupant un objectif d'HbA1c, une absence de survenue d'épisode hypoglycémique confirmé et aucune prise de poids après 26 semaines de traitement : - HbA1c < 7% ; - HbA1c < 7% sans prise de poids - HbA1c < 7% sans épisode hypoglycémique confirmé - HbA1c < 7% sans épisode hypoglycémique confirmé et sans prise de poids - Variation dans les réponses à des questionnaires liés au bien-être physique et mental des patients à 26 semaines (dont les résultats ne sont pas présentés s'agissant d'une étude réalisée en ouvert)
Taille de l'échantillon	Calcul de l'effectif en utilisant un test de Student avec les hypothèses suivantes : • Test unilatéral avec un niveau de significativité de 2,5% • Différence de variation d'HbA1C de 0% • Ecart-type de 1% • Borne de non-infériorité de 0,3%. 250 patients devaient être inclus dans chaque groupe, soit 500 patients au total pour assurer une puissance de 85% sur l'analyse du critère primaire.
Analyses statistiques	Population Full Analysis Set (ITT) : ensemble des patients randomisés dans l'étude. Population Per Protocol (PP) : tous les patients de la population FAS : • respectant les critères d'inclusion et d'exclusion • présentant une valeur d'HbA1c à l'inclusion • présentant au moins une valeur d'HbA1c après 12 semaines d'exposition • ayant été exposé au moins 12 semaines à un des traitements de l'étude Population Tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude. Population Completer Analysis Set : ensemble des patients randomisés dans l'étude et ayant terminé l'étude. Gestion des données manquantes : analyse selon un modèle MMRM considérant les données manquantes comme MAR (Missing At Random). Pour les analyses de sensibilité : application de la méthode d'imputation de la dernière valeur observée (LOCF). Evaluation du critère principal d'efficacité (variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement) grâce à un modèle MMRM. Le traitement, la visite et le pays étaient

considérés comme les variables fixes tandis que la valeur d'HbA1c à l'inclusion était considérée comme co-variable.

La non-infériorité de IDegLira par rapport à IGlar+IAsp était confirmée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation d'HbA1c était strictement inférieure à 0,3%.

L'analyse principale se basait sur la population FAS avec des analyses de sensibilité sur les populations PP, CAS et toutes les données disponibles après inclusion.

Evaluation des critères secondaires confirmatoires : testés seulement si la non-infériorité du critère primaire était préalablement démontrée. Le nombre d'épisodes hypoglycémiques était analysé par un modèle binomial négatif. L'analyse de la variation du poids suivait le modèle MMRM selon le même principe que le critère primaire, avec le poids à l'inclusion comme co-variable.

Résultats :

Au total, 506 patients ont été randomisés, dont 505 ont reçu au moins une dose de médicament de l'étude.

Tableau 4 : Suivi des patients

	IDegLira n (%)	IGlar + IAsp n (%)	Total n (%)
Patients randomisés	252 (100,0)	254 (100,0)	506 (100,0)
Patients exposés	252 (100,0)	253 (99,6)	505 (99,8)
Patients sortis d'étude	2 (0,8)	5 (2,0)	7 (1,4)
Patients ayant arrêté le traitement	12 (4,8)	19 (7,5)	31 (6,1)
Patients ayant terminé l'étude (sans arrêt de traitement)	238 (94,4)	233 (91,7)	471 (93,1)
Population Full Analysis Set (ITT)	252 (100,0)	254 (100,0)	506 (100,0)
Population Per Protocol	239 (94,8)	238 (93,7)	477 (94,3)
Population Tolérance	252 (100,0)	253 (99,6)	505 (99,8)

A l'inclusion, la valeur moyenne d'HbA1c était de 8,22%. La dose moyenne d'insuline glargine reçue par les patients avant l'étude était de 34 U dans le groupe IDegLira et 33 U dans le groupe IGlar+IAsp. La dose moyenne de metformine reçue par les patients avant l'étude et maintenue pendant celle-ci était de 2 070 mg par jour.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

	IDegLira	IGlar+IAsp	Total
Nombre de patients	252	254	506
Age (années)	58,6 (9,0)	58,0 (8,6)	58,3 (8,8)
Poids (kg)	87,2 (16,0)	88,2 (17,2)	87,7 (16,6)
IMC (kg/m²)	31,7 (4,4)	31,7 (4,5)	31,7 (4,4)
HbA1c (%)	8,21 (0,76)	8,24 (0,81)	8,22 (0,78)
Ancienneté diabète (années)	13,2 (7,0)	13,3 (6,8)	13,2 (6,9)

Résultat sur le critère de jugement principal (variation d'HbA1c à 26 semaines) :

Dans le groupe IDegLira, l'HbA1c a diminué de 1,49% pour atteindre 6,73% versus une diminution de 1,48% pour atteindre 6,75% dans le groupe IGlar+IAsp, soit une différence de variation d'HbA1c entre les 2 traitements de - 0,02% [-0,16 ; 0,12] ,démontrant la non infériorité (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation d'HbA1c strictement inférieure à 0,3%).

Tableau 6 : Résultat sur le critère principal (population FAS)

		FAS	N	Valeur estimée	Erreur standard
HbA1c (%)	IDegLira	252	244	6,73	0,05
	IGlar+IAsp	254	245	6,75	0,05
Variation par rapport à la valeur basale	IDegLira	252	244	-1,48	0,05
	IGlar+IAsp	254	245	-1,46	0,05
Différence	IDegLira-IGlar/IAsp	-0,02 [-0,16 ; 0,12] p < 0,0001			

Les analyses de sensibilité confirmaient la non-infériorité de IDegLira sur IGlar+IAsp quand à la variation d'HbA1c à 26 semaines.

Tableau 7 : Résultat sur le critère principal (population PP)

		PP	N	Valeur estimée	Erreur standard
HbA1c (%)	IDegLira	239	239	6,71	0,05
	IGlar+IAsp	238	238	6,75	0,05
Variation par rapport à la valeur basale	IDegLira	239	239	-1,50	0,05
	IGlar+IAsp	238	238	-1,46	0,05
Différence	IDegLira-IGlar/IAsp	-0,04 [-0,17 ; 0,10] p < 0,0001			

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Episode hypoglycémique confirmé :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un épisode hypoglycémique confirmé ou sévère représentaient 19,8% dans le groupe IDegLira versus 52,6% dans le groupe IGlar+IAsp. Le taux d'événements était de 107,2 événements pour 100 patients-années dans le groupe IDegLira contre 817 événements pour 100 patients-années dans le groupe IGlar+IAsp.

Le ratio estimé étant égal à 0,11 [0,08 ; 0,17] p<0,0001, la supériorité de IDegLira a été confirmée pour le critère « nombre d'épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés survenus pendant l'étude ».

Variation du poids à 26 semaines :

Les poids à l'inclusion étaient proches avec 87,2 kg dans le groupe IDegLira et 88,2 kg dans le groupe IGlar + IAsp. A 26 semaines, les patients sous IDegLira avaient faiblement perdu du poids, avec une moyenne de - 0,92 kg tandis que les patients sous IGlar + IAsp prenaient du poids, avec un gain moyen de 2,64 kg. La différence de variation était de -3,57 [-4,49 ; -2,95] p<0,0001 entre les 2 groupes, en faveur de IDegLira.

Dose d'insuline après 26 semaines de traitement :

Dans le groupe IGlar+IAsp, les patients recevaient 3 injections par jour d'insuline rapide avant les repas. Le début était fixé à 4 U par repas, soit 12 U par jour (soit une dose totale d'insuline de 45 U au début dans le groupe IGlar+IAsp).

A 26 semaines, les patients du groupe IDegLira recevaient en moyenne 40 U, soit 40 U d'insuline dégludec et 1,44mg de liraglutide alors que les patients du groupe IGlar+IAsp recevaient en moyenne 84 U, soit 52 U d'insuline basale et 32 U d'insuline rapide. La différence estimée entre les 2 groupes était de - 44,50 U [-48,30 ; -40,71] p<0,0001. La différence estimée pour la dose d'insuline basale seule était de -12,59 U [-14,89 ; -10,29] p<0,0001

Variation de la glycémie à jeun à 26 semaines :

La glycémie à jeun a diminué de 2,35mmol/L dans le groupe IDegLira tandis qu'elle a diminué de 1,88mmol/L dans le groupe IGlar+IAsp. Les patients ont atteint des GAJ moyennes de 6,09 dans le groupe IDegLira et 6,39mmol/L dans le groupe IGlar+IAsp.

Proportion des patients atteignant un taux d'HbA1c < 7% à 26 semaines :

A la fin des 26 semaines de traitement, 66% des patients sous IDegLira versus 67% sous schéma basal/bolus ont atteint un taux d'HbA1c<7% (NS),

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude versus insuline glargine + insuline asparte

Au total, 252 patients ont reçu IDegLira et 253 patients ont reçu IGlar+IAsp. La durée totale d'exposition a été de 120,4 années dans le groupe IDegLira et de 119,3 années dans le groupe IGlar+IAsp.

Evénements indésirables (EI) :

Le taux d'EI rapportés était supérieur dans le groupe IDegLira, avec 410,4 événements pour 100 patients-années contre 346,9 événements pour 100 patients-années sous IGlar+IAsp.

Les EI les plus fréquents étaient les nausées pour le groupe IDegLira, avec 11,1% des patients rapportant au moins un épisode pendant l'étude versus 1,6% dans le groupe IGlar+IAsp. Dans le groupe IGlar+IAsp, les rhinopharyngites étaient les événements les plus fréquents avec 11,9% des patients versus 4,8% dans le groupe IDegLira.

Tableau 8 : événements indésirables les plus fréquents (≥5%)

	IDegLira				IGlar+IAsp			
	N	%	E	R	N	%	E	R
Nombre de patients	252				253			
Exposition (année)	120,4				119,3			
Evénements	84	33,3	135	112,1	79	31,2	126	105,6
Infections et infestations								
Rhinopharyngite	12	4,8	12	10,0	30	11,9	35	29,3
Infection des voies aériennes sup	15	6,0	15	12,5	17	6,7	19	15,9
Grippe	18	7,1	21	17,4	12	4,7	13	10,9
Troubles gastro-intestinaux								
Nausées	28	11,1	37	30,7	4	1,6	4	3,4
Diarrhées	16	6,3	24	19,9	10	4,0	17	14,2
Troubles du système nerveux								
Maux de tête	14	5,6	17	14,1	18	7,1	23	19,3
Troubles oculaires								
Rétinopathie diabétique	9	3,6	9	7,5	14	5,5	15	12,6

N (%) = Nombre (et proportion) de patients ayant rapporté au moins un EI, E=nombre d'évènements, R=taux d'évènements pour 100 patients-années.

Les sorties d'étude liées à des EI ont concerné 7 patients, 6 dans le groupe IDegLira et 1 dans le groupe IGlar+IAsp. Dans le groupe IDegLira, 5 patients ont présenté des troubles gastro-

intestinaux et 1 présentait en plus des palpitations cardiaques. Un patient sous IGlar+IAsp est sorti de l'étude pour aggravation de ses troubles psychiatriques.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, 24 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés, 13 dans le groupe IDegLira et 11 dans le groupe IGlar+IAsp. Les 13 EIG survenus sous IDegLira chez 12 patients n'ont pas été considérés comme étant liés au traitement. 10 des 11 EIG survenus sous IGlar+IAsp n'ont pas été considérés comme en lien avec le traitement, 1 seul événement a été considéré comme possiblement lié à l'insuline glargine. Un des EIG, survenu sous IDegLira, a conduit à une sortie d'étude. Cet événement, une gastro-entérite, était résolu à la fin de l'étude et a été classé comme non lié au produit.

Au cours de l'étude, 3 épisodes sévères (nécessitant l'assistance d'un tiers) sont survenus sous IDegLira chez 3 patients et 10 chez 4 patients sous IGlar+IAsp. Les taux étaient donc de 2,5 et 8,4 événements sévères pour 100 patients-années sous IDegLira et IGlar+IAsp respectivement.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 1er avril 2016 au 30 septembre 2016 dans lequel aucun signal particulier de pharmacovigilance n'est ressorti.

Durant cette période, une variation a été soumise à l'EMA pour mettre à jour le RCP en incluant le risque peu fréquent de lithiase vésiculaire/cholécystite en lien avec les résultats de l'étude de tolérance cardiovasculaire LEADER qui a montré une différence versus placebo en défaveur du liraglutide sur les événements de lithiase vésiculaire/cholécystite.

9.2.3 Données issues du RCP

Tableau 9 : Effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable du médicament
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypoglycémie
	Fréquent	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Déshydratation
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale
	Peu fréquent	Éructations, flatulences
	Fréquence indéterminée	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Lithiase biliaire
	Peu fréquent	Cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
	Peu fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Lipodystrophie acquise
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Œdèmes périphériques
Investigations	Fréquent	Lipase augmentée
	Fréquent	Amylase augmentée
	Peu fréquent	Fréquence cardiaque augmentée

9.2.4 Données issues d'autres sources

Une étude de l'ANSM basée sur l'analyse des données nationales de l'Assurance Maladie chaînées aux données d'hospitalisations (SNIIRAM-PMSI) ayant inclus tous les affiliés au régime général de 40 à 80 ans ayant un DT2 prévalent en 2010 et suivis jusqu'au 31/12/2013 ou jusqu'à la date de survenue d'un cancer ou du décès (soit 1 346 055 patients dont 7,2% ont été exposés aux analogues du GLP-1), a conclu que l'exposition aux analogues du GLP-1 n'était pas associée au risque de cancer du pancréas⁹.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon le panel IMS Eté 2017, XULTOPHY a fait l'objet de 30 255 prescriptions en cumul mobile annuel.

09.4 Résumé & discussion

Lors de la précédente évaluation de XULTOPHY, sur la base des données disponibles, la Commission avait conclu que les résultats des études cliniques ne permettaient 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.

L'étude DUAL VII 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 DT2 insuffisamment contrôlés par de l'insuline glargine, après 26 semaines de traitement. Il s'agit d'une étude de non infériorité réalisée en ouvert, ce qui représente un biais méthodologique.

Au total, 506 patients ont été randomisés : 252 dans le groupe XULTOPHY et 254 dans le groupe basal/bolus.

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 était de 34 U dans le groupe IDegLira et 33 U dans le groupe IGlar+IAsp. La dose moyenne de metformine était de 2 070 mg par jour.

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%) (population FAS). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse sur la population PP.

Il a été davantage observé d'épisodes hypoglycémiques confirmés ou sévères dans le groupe insuline basale/bolus (52,6%) que dans le groupe XULTOPHY (19,8%).

A 26 semaines, les patients sous XULTOPHY ont perdu du poids, avec une 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 répondeurs, correspondant aux patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7%.

Le taux d'EI rapportés dans le groupe XULTOPHY était de 33,3% versus 31,2% sous insuline basale/bolus.

Les EI les plus fréquents étaient les nausées pour le groupe XULTOPHY, avec 11,1% des patients rapportant au moins un épisode pendant l'étude versus 1,6% dans le groupe basal/bolus.

Dans le groupe basal/bolus, les rhinopharyngites étaient les événements les plus fréquents avec 11,9% des patients versus 4,8% dans le groupe XULTOPHY.

Davantage de patients du groupe XULTOPHY sont sortis de l'étude en lien avec la survenue d'EI avec 6 patients dans le groupe XULTOPHY versus 1 dans le groupe basal/bolus (pour aggravation

⁹ ANSM. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016.

de troubles psychiatriques). Dans le groupe XULTOPHY, 5 patients ont présenté des troubles gastro-intestinaux et 1 a présenté en plus des palpitations cardiaques.

On ne dispose pas de résultats en termes de qualité de vie ou d'impact sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir.

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/>).

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, à savoir liraglutide (VICTOZA, en une injection par jour) ou exénatide (BYETTA, en 2 injections par jour) ou dulaglutide (TRULICITY 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 XULTOPHY dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

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.

La Commission estime qu'une étape d'optimisation du traitement par la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre préalablement à la prescription de XULTOPHY peut être pertinente.

Dans la mesure où l'insuline dégludec (TRESIBA) n'est pas commercialisée, la prescription de XULTOPHY implique un changement de l'insuline basale et par conséquent une surveillance particulière lors de l'instauration de XULTOPHY.

XULTOPHY n'est pas adapté aux patients DT2 nécessitant une dose d'insuline supérieure à 50 unités.

La Commission rappelle l'importance de l'information du patient 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.

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

011.1 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.
► 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. XULTOPHY n'est pas adapté aux patients DT2 nécessitant une dose d'insuline supérieure à 50 unités.

► Intérêt de santé publique :

Les nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance, à savoir une étude de non infériorité en termes de variation de l'HbA1c à 26 semaines de XULTOPHY versus un schéma associant insuline basale et insuline rapide, ne modifient pas l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique de XULTOPHY, à savoir XULTOPHY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du diabète de type 2.

En conséquence, la Commission considère que 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 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» et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats de l'étude ouverte, ce qui en limite la portée, montrant la non infériorité de XULTOPHY versus un schéma insulinaire basal/bolus en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines chez des patients non contrôlés par insuline glargine et metformine,
- du profil de tolérance de XULTOPHY caractérisé par des troubles digestifs (nausées) à mettre au regard des hypoglycémies plus fréquentes et une prise de poids dans le groupe insuline basale/bolus,
- de la limitation de la dose d'insuline à 50 unités avec XULTOPHY, alors que certains patients peuvent nécessiter l'administration d'une dose supérieure d'insuline,

la Commission estime que 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.

011.3 Population cible

Depuis la précédente évaluation par la Commission, il n'a pas été identifié de nouvelles données modifiant l'estimation de 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 évaluée à environ 127 000.

Estimation

On ne dispose pas de données permettant d'estimer avec précision la population cible de XULTOPHY, incluse au sein d'une population de 127 000 patients diabétiques de type 2.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, XULTOPHY n'est pas adapté aux patients DT2 nécessitant une dose d'insuline supérieure à 50 unités.