

## SOLIQUA<sup>MC</sup>

### *Diabète de type 2*

#### Avis transmis au ministre en novembre 2020

**Marque de commerce :** Soliqua

**Dénomination commune :** Insuline glargine/lixisénatide

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée

**Teneur :** 100 U – 33 µg/ml (3 ml)

#### Refus d'inscription

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Soliqua<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Soliqua<sup>MC</sup> est une association à doses fixes d'insuline glargine et de lixisénatide. L'insuline glargine est un analogue de l'insuline basale à action prolongée, alors que le lixisénatide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Cette association s'administre par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour dans l'heure qui précède le premier repas. Il est indiqué « chez l'adulte atteint de diabète de type 2 comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, afin d'améliorer le contrôle glycémique que l'insuline basale (moins de 60 unités par jour), seule ou en association avec la metformine, ne permet pas de maîtriser de manière satisfaisante ».

Outre l'insuline glargine (Basaglar<sup>MC</sup>, Basaglar<sup>MC</sup> KwikPen<sup>MC</sup>, Lantus<sup>MC</sup>, Toujeo<sup>MC</sup> Solostar<sup>MC</sup>) et l'insuline à durée d'action intermédiaire (Humulin N<sup>MC</sup>, Novolin ge NPH<sup>MC</sup>, Humulin N Kwikpen<sup>MC</sup>, Novolin ge NPH<sup>MC</sup> Penfill<sup>MC</sup>), deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes sans restriction, soit l'insuline dégludec (Tresiba<sup>MC</sup> FlexTouch<sup>MC</sup>) et l'insuline détémir (Levemir<sup>MC</sup> FlexTouch<sup>MC</sup> et Levemir<sup>MC</sup> Penfill<sup>MC</sup>). Bien que le lixisénatide (Adlyxine<sup>MC</sup>) ne soit pas inscrit sur les listes suivant la recommandation émise par l'INESSS en 2018 ([INESSS 2018](#)), trois autres analogues du GLP-1 le sont, soit le dulaglutide (Trulicity<sup>MC</sup>), le liraglutide (Victoza<sup>MC</sup>) et le sémaglutide (Ozempic<sup>MC</sup>), ce dernier étant remboursé en association avec la metformine lorsqu'une sulfonyleurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace. Le liraglutide et le dulaglutide ont une indication de paiement plus restreinte que le sémaglutide, soit en association avec la metformine chez les diabétiques dont l'indice de masse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Ces médicaments peuvent être ajoutés à une insulinothérapie de base si celle-ci n'a pas permis l'atteinte du contrôle glycémique. Il importe de mentionner que l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de Xultophy<sup>MC</sup>, une association à doses fixes d'insuline dégludec et de liraglutide ([INESSS 2019](#)). Il s'agit de la première demande d'évaluation de Soliqua<sup>MC</sup> par l'INESSS.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Besoin de santé

Les personnes diabétiques sont exposées à un risque accru de maladie cardiovasculaire, de néphropathie chronique, de cécité et d'amputation. Une prise en charge optimale du diabète réduit les risques de complications. Cependant, un grand nombre de patients n'atteignent pas les valeurs cibles glycémiques recommandées, malgré la mise en place de programmes de prévention et de nombreux avancements thérapeutiques. Il est donc important d'offrir à ces patients plusieurs options de traitement. Ainsi, il y a un besoin important d'élargir l'arsenal thérapeutique en diabète afin d'avoir des traitements ayant des mécanismes d'action complémentaires, qui sont bien tolérés et dont l'efficacité sur la prévention des complications et la mortalité est démontrée. Finalement, il y a des patients qui ne désirent pas ou ne peuvent pas recevoir des traitements injectables, ou qui souhaitent des injections moins fréquentes afin de favoriser l'adhésion thérapeutique et améliorer leur qualité de vie.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études LixiLan-L (Aroda 2016), LixiLan-O (Rosenstock 2016a) et LixiLan-G (Blonde 2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données issues d'une comparaison indirecte non publiée, de l'étude GetGoal Duo-2 (Rosenstock 2016b) et de l'analyse *a posteriori* des études LixiLan-L et LixiLan-O (Handelsman 2019) ont également été considérées.

### Population traitée au préalable à l'insuline

L'étude LixiLan-L est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 30 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles de l'insuline glargine, tous deux en association avec la metformine. Cette étude a été réalisée sur 736 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement comprenant notamment la metformine en association avec de l'insuline basale à une dose quotidienne de 15 à 40 unités (U). Ceux-ci devaient avoir une hémoglobine glyquée (HbA1c) de 7 à 10 % et une glycémie moyenne à jeun de 7,8 mmol/l ou moins après la période de préinclusion de six semaines qui visait à optimiser la dose d'insuline.

Ils ont ensuite été répartis pour recevoir l'insuline glargine ou l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour. L'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide a été commencée à raison de 20 ou 30 U (20 ou 30 U d'insuline glargine/10 µg de lixisénatide), selon la dose d'insuline glargine reçue à la fin de la phase de préinclusion. La dose des deux traitements a été ajustée selon un protocole de titration préétabli une fois par semaine, pour atteindre des glycémies à jeun de 4,4 à 5,6 mmol/l, jusqu'à une dose maximale de 60 U d'insuline basale. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA1<sub>c</sub> après 30 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats à 30 semaines de l'étude LixiLan-L (Aroda 2016)

Paramètre d'efficacité	Soliqua <sup>MC, a</sup> n = 366	Insuline glargine n = 365	Différence, (IC95 %) valeur p
Variation moyenne HbA1 <sub>c</sub> <sup>b</sup> (%)	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,6 à -0,4) p < 0,0001
Variation moyenne du poids <sup>b</sup> (kg)	-0,7	0,7	-1,4, p < 0,0001
Dose moyenne quotidienne d'insuline (U)	46,7	46,7	-0,3, p = 0,7362

HbA1<sub>c</sub> : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Kg : Kilogramme; U : Unités.

a Association à doses fixes d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 47 U/17 µg à la semaine 30.

b Par rapport à la valeur de base (obtenue à la fin de la phase de préinclusion).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable, malgré le devis ouvert.
- Elle inclut un bon nombre de sujets et la répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet sur le contrôle glycémique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.
- Les paramètres évaluant la qualité de vie sont de nature exploratoire.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. À l'entrée dans l'étude, les patients âgés de 60 ans en moyenne présentaient une HbA1<sub>c</sub> moyenne de 8,1 %, un IMC moyen de 31 kg/m<sup>2</sup> et une durée moyenne du diabète de 12 années. De plus, il y a plus de 90 % des patients qui recevaient la metformine comme traitement concomitant à l'insuline basale avant l'étude et environ 40 %, deux antidiabétiques par voie orale. La population incluse est représentative des patients diabétiques de type 2 qui seraient traités en pratique clinique au Québec.
- Le comparateur est adéquat puisque l'optimisation de l'insuline basale est une stratégie thérapeutique préconisée en cas de diabète mal maîtrisé. Toutefois, la limite quotidienne de 60 U d'insuline imposée dans l'étude est déplorée, car elle ne reflète pas la pratique réelle. Une titration comparable de l'insuline a toutefois été effectuée dans les deux groupes.

Les résultats à 30 semaines montrent que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide réduit davantage l'HbA1<sub>c</sub> que l'optimisation de l'insuline basale chez des patients dont la glycémie n'était pas bien contrôlée au départ par cette classe de médicament. De plus, une différence entre les groupes, au désavantage de l'insuline glargine, est observée pour la variation du poids. Bien que toute baisse de poids soit souhaitable, la différence est cependant jugée non cliniquement significative puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % entre l'effet du médicament à l'étude et le comparateur, tel que reconnu par l'INESSS dans de précédents travaux. Finalement, l'étude n'a pas pu démontrer d'épargne insulinaire, la dose moyenne d'insuline à la fin de l'étude étant équivalente entre les groupes, ce qui limite l'intérêt clinique des résultats obtenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Population naïve à l'insuline

### Étude LixiLan-O

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 30 semaines avec 3 groupes parallèles. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles de l'insuline glargine et du lixisénatide. L'étude regroupe 1 170 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine, avec ou sans antidiabétique additionnel pris par voie orale. Ces patients devaient avoir une HbA<sub>1c</sub> située entre 7,0 et 10,0 % inclusivement et une glycémie à jeun de 13,9 mmol/l ou moins, après la phase de préinclusion de quatre semaines. Ils ont été répartis selon un ratio 2:2:1 pour recevoir, en association avec la metformine, soit l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour à raison de 10 U (10 U/5 µg) ou l'insuline glargine 10 U, les deux titrées selon le même protocole que celui de l'étude LixiLan-L, ou le lixisénatide 20 µg une fois par jour suivant une titration sur deux semaines. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA<sub>1c</sub> après 30 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre les traitements à l'étude est inférieure à 0,3 %. Si le critère est satisfait, la supériorité est alors évaluée. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats à 30 semaines de l'étude LixiLan-O (Rosenstock 2016a)

Paramètres d'efficacité	Soliqua <sup>MC,a</sup> n = 468	Insuline glargine n = 466	Lixisénatide 20 µg n = 233
Variation moyenne d'HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>b</sup>	- 1,6	- 1,3	- 0,9
Différence c. insuline glargine (IC95 %) (valeur p)	- 0,3 (- 0,4 à - 0,2) (p < 0,0001)		
Différence c. lixisénatide (valeur p)	- 0,8 (p < 0,0001)		
Variation moyenne du poids corporel (kg) <sup>b</sup>	- 0,3	1,1	- 2,3
Différence c. insuline glargine (valeur p)	- 1,4 (p < 0,0001)		
Différence c. lixisénatide <sup>c</sup>	2,0		
Dose moyenne d'insuline (U)	40	40	s. o.

HbA<sub>1c</sub> : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme; s. o. : Sans objet; U : Unité.

a Association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 40 U/15,5 µg à la semaine 30.

b Par rapport à la valeur de base (obtenue à la fin de phase de préinclusion).

c Aucune valeur p à cause de la séquence hiérarchique.

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui de l'étude LixiLan-L. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis les suivants :

- La population à l'étude est naïve à l'insuline. Elle ne correspond donc pas à la population visée par l'indication de Santé Canada.
- La comparaison avec le lixisénatide n'est pas jugée cliniquement pertinente puisqu'elle entraîne un biais en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. De plus, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de cet analogue du GLP-1 lors d'une évaluation antérieure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 % est adéquate puisque c'est celle qui est habituellement reconnue pour ce type d'études par les agences réglementaires.

Les résultats à 30 semaines démontrent qu'en association avec la metformine, l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est supérieure à l'insuline glargine et au lixisénatide quant à la variation de l'HbA<sub>1c</sub>. Notons qu'une différence en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide comparativement à l'insuline glargine a été observée pour la variation du poids, mais celle-ci n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique reconnu par l'INESSS. Finalement, l'étude n'a pas pu démontrer d'épargne insulinaire, la dose moyenne d'insuline à la fin de l'étude étant équivalente entre les groupes, ce qui limite l'intérêt clinique des résultats obtenus.

#### Étude LixiLan-G

Il s'agit d'essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines avec 2 groupes parallèles. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à celles d'un analogue du GLP-1, tous deux en association avec la metformine. L'étude regroupe 514 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine, en association avec un analogue du GLP-1 (liraglutide, exénatide, exénatide à action prolongée, albiglutide, dulaglutide), avec ou sans un antidiabétique additionnel pris par voie orale. Ces patients devaient avoir une HbA<sub>1c</sub> de 7 à 9 % avant le début de l'étude. Ils ont été répartis pour recevoir, en association avec la metformine, soit l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide par voie SC une fois par jour à raison de 10 U (10 U/5 µg), titrée selon le même protocole de titration que celui de l'étude LixiLan-L, ou l'analogue du GLP-1 qu'ils recevaient avant l'étude. Un traitement de secours était permis en cas d'hyperglycémie.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA<sub>1c</sub> après 26 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses de plusieurs paramètres d'évaluation secondaires selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Le résultat principal, selon l'analyse sur la population en intention de traiter modifiée, est présenté dans le tableau suivant.

#### Principal résultat à 26 semaines de l'étude LixiLan-G (Blonde 2019)

Paramètres d'efficacité	Soliqua <sup>MC,a</sup> n = 252	Analogue GLP-1 inchangé n = 253	Différence, valeur p
Variation moyenne d'HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>b</sup>	-1,0	-0,4	-0,6, p < 0,0001

GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*; HbA<sub>1c</sub> : Hémoglobine glyquée.

a Association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide; dose moyenne quotidienne 43,5 U/16,6 µg à la semaine 26.

b Par rapport aux valeurs de base (obtenues à la fin de la phase de préinclusion).

Il s'agit d'une étude ayant un devis similaire à celui des études LixiLan-L et LixiLan-O. Ainsi, les éléments clés relevés durant l'analyse de celles-ci sont les mêmes, hormis les suivants :

- Le comparateur est inadéquat puisqu'il s'agit du maintien d'une thérapie qui ne contrôle pas adéquatement la maladie, ce qui entraîne un biais en faveur de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. En pratique clinique, on ne maintiendrait pas une thérapie non optimale; les patients se verraient plutôt ajouter un autre médicament. La validité externe s'en trouve compromise.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats à 26 semaines montrent que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide réduit davantage l'HbA<sub>1c</sub> que le maintien d'un analogue du GLP-1 à la dose maximale tolérée chez des patients dont la glycémie n'était pas bien contrôlée au départ par cette classe de médicament. Ainsi, l'INESSS est d'avis que cette étude est peu pertinente étant donné l'utilisation d'un comparateur inadéquat qui ne permet pas de se prononcer quant à l'effet de l'association à doses fixes par rapport à une thérapie optimisée.

#### Données non retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique

Le fabricant a soumis l'étude GetGoal Duo-2, laquelle a été appréciée par l'INESSS lors de l'évaluation d'Adlyxine<sup>MC</sup> en 2018. Cette étude montre que l'association libre d'insuline glargine et de lixisénatide est non inférieure à l'association insuline glargine et insuline glulisine administrée une ou trois fois par jour, quant au contrôle glycémique. Toutefois, les résultats ne peuvent être extrapolés à l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, notamment en raison d'un protocole de titration de dose qui diffère et l'absence de données de bioéquivalence entre l'association à doses fixes et l'association libre des traitements.

La comparaison indirecte non publiée n'a pas été retenue en raison de plusieurs limites méthodologiques relevées, dont une variabilité importante en ce qui a trait aux comparateurs, aux traitements de fond et à la durée des études incluses.

Finalement, l'analyse *a posteriori* des données des études LixiLan-L et LixiLan-O du sous-groupe de personnes âgées de plus de 65 ans n'a pas été retenue, car elle apporte peu à l'évaluation.

#### Innocuité

Dans l'étude LixiLan-L, environ 53 % des patients traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ou l'insuline glargine ont rapporté au moins un effet indésirable et environ 5 % un effet grave. La nausée est plus fréquemment rapportée dans le groupe traité par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. Il est à noter que 1,1 % des patients traités par ce dernier ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique grave, comparativement à 0,3 % des patients recevant l'insuline glargine.

Les données d'innocuité obtenues dans les études LixiLan-O et LixiLan-G corroborent globalement celles de l'étude LixiLan-L. Dans l'étude LixiLan-O, 56,9 % des patients du groupe traité par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ont rapporté un effet indésirable comparativement à 48,6 % des patients traités par l'insuline glargine et 67,4 % de ceux traités par le lixisénatide. La proportion de patients qui ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie symptomatique est similaire entre les groupes traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide (25,6 %) et l'insuline glargine (23,6 %), dont un patient qui a rapporté au moins un épisode grave avec cette dernière. En revanche, dans l'étude LixiLan-G, 27,8 % des patients traités par l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie documenté, comparativement à 2,3 % des patients traités par un analogue du GLP-1. Ainsi, les données évaluées suggèrent que l'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide à court et moyen terme est acceptable.

#### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Il existe plusieurs options pour le traitement du diabète de type 2, notamment la metformine (Glucophage<sup>MC</sup> et versions génériques), les inhibiteurs du DPP-4, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et l'insuline. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les thiazolidinediones sont présentement peu utilisés. La metformine est le traitement de première intention standard et le choix des traitements subséquents varie en fonction des comorbidités des patients, mais l'ajout d'un inhibiteur du DPP-4, d'un analogue du GLP-1 ou d'un inhibiteur du SGLT2 à la metformine est l'option la plus fréquemment préconisée, car ces agents sont associés à moins d'hypoglycémie et de gain de poids comparativement aux autres. De plus, chez des patients avec une maladie cardiovasculaire, la canagliflozine (Invokana<sup>MC</sup>), la dapagliflozine (Forxiga<sup>MC</sup>), l'empagliflozine (Jardiance<sup>MC</sup>), le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide sont recommandés selon les lignes directrices canadiennes, car leur bénéfice cardio-rénal est démontré (Diabetes Canada 2020). En pratique, les traitements pharmacologiques par voie orale sont habituellement administrés avant les traitements injectables (analogue du GLP-1 et insuline). De surcroît, les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés avant l'insuline, qui demeure le traitement de dernier recours, et l'insuline basale est généralement suivie de l'ajout d'insuline prandiale. L'insuline est toutefois le traitement de premier choix en cas de décompensation métabolique, et ce, à des fins de stabilisation. Finalement, il est recommandé de combiner des traitements ayant des mécanismes d'action complémentaires et des profils d'innocuité qui diffèrent.

Les cliniciens sont d'avis qu'il y a des patients dont l'insulinothérapie de base ne permet pas l'atteinte du contrôle glycémique et à qui l'ajout d'un traitement complémentaire, dont un analogue du GLP-1, serait profitable. Les lignes directrices canadiennes abondent dans le même sens et préconisent l'ajout d'un analogue du GLP-1, d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un inhibiteur du DPP-4 plutôt que l'ajout d'une insuline prandiale (Diabetes Canada 2020).

Soliqua<sup>MC</sup> étant une association de deux traitements déjà commercialisés, il pourrait permettre à certains patients de faire une injection de moins par jour, comparativement à l'association libre du lixisénatide et de l'insuline basale. Notons toutefois que les patients peuvent recevoir du dulaglutide ou du sémaglutide qui s'administrent une fois par semaine, ce qui réduit l'avantage qui pourrait être conféré à l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide. Par ailleurs, il est difficile aux cliniciens de déterminer les patients qui pourraient bénéficier de ce traitement à doses fixes et ainsi d'établir sa place dans l'algorithme de traitement actuel, comparativement à une association libre d'une insuline basale et d'un agoniste du GLP-1. De plus, bien que, selon la monographie de Soliqua<sup>MC</sup>, la posologie doive « être individualisée suivant la réponse clinique et adaptée graduellement aux besoins du patient en insuline », le fait que, d'une part, chacun des constituants de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide ne puisse être titré de façon indépendante et que, d'autre part, une seule teneur soit disponible, peut rendre difficile l'optimisation du traitement. Finalement, aucune étude ayant pour but d'évaluer l'effet de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pu être répertoriée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Soliqua<sup>MC</sup> pour le traitement du diabète de type 2, chez les patients dont le contrôle glycémique n'est pas maîtrisé par une insuline basale, n'est pas démontrée.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études dont la qualité méthodologique est acceptable, mais elles comportent des lacunes qui limitent l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population québécoise pour l'indication demandée.
- L'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est plus efficace que l'insuline glargine quant au contrôle glycémique. L'ampleur du bénéfice varie de modeste à modéré, selon l'étude. Toutefois, une preuve d'épargne insulinaire n'a pas pu être démontrée. Ainsi, les données fournies, qui sont des comparaisons de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide avec l'insuline glargine à une dose équivalente, au lixisénatide seul ou à une inertie thérapeutique, ne sont pas jugées cliniquement pertinentes.
- Le profil d'innocuité de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide est acceptable.
- Le fait qu'une seule teneur à doses fixes de l'association d'insuline glargine et de lixisénatide soit disponible est déploré, car elle rendrait difficile l'optimisation du traitement. Plusieurs teneurs auraient permis une titration indépendante de chacun des constituants.
- Au Québec, les personnes qui pourraient tirer un avantage de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, comparativement à une association libre d'une insuline basale et d'un agoniste du GLP-1, ne sont pas facilement identifiables et, par conséquent, la place de ce médicament dans l'algorithme de traitement actuel n'est pas établie. De plus, aucune étude n'a permis de démontrer la pertinence de l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide dans le traitement de sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2.
- Aucune donnée ne permet de démontrer que l'association fixe d'insuline glargine et de lixisénatide entraîne une amélioration de l'adhésion thérapeutique ou de la qualité de vie des patients par rapport à l'association libre d'insuline glargine et de lixisénatide ou toute autre association d'insuline basale et d'un agoniste du GLP-1.
- La pertinence clinique de cette association à doses fixes n'est pas démontrée.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et coll.** Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in Type 2 Diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39(11):1972-80.
- **Blonde L, Rosenstock J, Des Prato S, et coll.** Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2019;42(11):2108-16.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



- **Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Pharmacologic glyceimic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020;44:575-91.
- **Handelsman Y, Chovanes C, Dex T, et coll.** Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2019;33(3):236-42.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2018).** Adlyxine<sup>MC</sup> – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2018/Adlyxine\\_2018\\_02.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Adlyxine_2018_02.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2019).** Xultophy<sup>MC</sup> – Diabète de type 2. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2019/Xultophy\\_2019\\_08.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Xultophy_2019_08.pdf).
- **Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et coll.** Benefits of LixiLan, a titrable ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39(11):2016-35. Erratum in: *Diabetes* 2017;40(6):809.
- **Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et coll.** Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016;39(8):1318-28.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).