

## **ADLYXINE<sup>MC</sup> – Diabète de type 2**

**FÉVRIER 2018**

**Marque de commerce :** Adlyxine

**Dénomination commune :** Lixisénatide

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (stylo)

**Teneurs :** 0,05 mg/ml (3 ml) et 0,1 mg/ml (3 ml)

### **Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique**

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Adlyxine<sup>MC</sup> aux listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le lixisénatide est un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) humain. Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée. Il est indiqué, entre autres, comme traitement quotidien pour améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, une sulfonylurée ou l'insuline basale.

Deux autres analogues du GLP-1, le liraglutide (Victoza<sup>MC</sup>), dont l'administration est quotidienne, et le dulaglutide (Trulicity<sup>MC</sup>), dont l'administration est hebdomadaire, sont inscrits en médicament d'exception. Leur remboursement est autorisé pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine, chez les diabétiques dont l'indice de masse 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. Le fabricant demande que le lixisénatide soit inscrit pour le traitement du diabète de type 2, en association avec une insuline basale, avec ou sans la metformine, lorsque l'insuline basale ne permet pas de maîtriser la glycémie. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Analyse des données**

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais GETGOAL-L (Riddle 2013), GETGOAL DUO-2 (Rosenstock 2016) et ELIXA (Pfeffer 2015) sont considérés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Contrôle glycémique

L'essai GETGOAL-L est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lixisénatide à celles du placebo, en association avec une insuline basale. L'étude regroupe 495 patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée adéquatement en dépit d'un traitement avec une insuline basale depuis au moins 3 mois. La dose de départ de lixisénatide était de 0,01 mg. Elle était titrée sur une période de deux semaines jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien quotidienne de 0,02 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la différence d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) entre le lixisénatide et le placebo. Les principaux résultats à 24 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont les suivants.

### Principaux résultats à 24 semaines de l'étude GETGOAL-L (Riddle 2013)

| Paramètre d'évaluation                            | Lixisénatide/<br>insuline basale<br>(n = 327) | Placebo/<br>Insuline basale<br>(n = 166) | Différence<br>(IC95 %) <sup>a</sup> |
|---|---|--|-------------------------------------|
| Variation de l'HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>b</sup> | -0,7  | -0,4                                     | -0,4 (-0,6 à -0,2)<br>p = 0,0002    |
| Variation de la GPP 2 h PC (mmol/l) <sup>b</sup>  | -5,5  | -1,7                                     | -3,8 (-4,7 à -2,9)<br>p < 0,0001    |
| Variation du poids (kg) <sup>b</sup>              | -1,8  | -0,5                                     | -1,3 (-1,8 à -0,7)<br>p < 0,0001    |

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; GPP : Glycémie postprandiale; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; PC : Après le début du repas test.

a Par rapport au placebo, exprimé par la moyenne des moindres carrés.

b Par rapport aux valeurs de base, exprimé par la moyenne des moindres carrés.

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA<sub>1c</sub> moyenne d'environ 8,4 %, un indice de masse corporelle de 32 kg/m<sup>2</sup> et un diabète de type 2 d'une durée moyenne de 13 ans. La dose moyenne d'insuline basale était de 55 unités par jour et elle est demeurée relativement stable jusqu'à la fin de l'étude. La majorité des participants recevait de la metformine à la dose moyenne de 2 000 mg par jour.

À 24 semaines, les résultats démontrent que le lixisénatide est plus efficace qu'un placebo, en association avec l'insuline basale, sur le contrôle glycémique. Cet effet est jugé cliniquement significatif, mais son ampleur est modeste. Toutefois, la différence de poids entre le groupe recevant le lixisénatide et celui recevant le placebo n'atteint pas le seuil de signification clinique des mesures d'évaluation de poids, tel que déterminé par l'INESSS (INESSS 2016). En effet, une diminution de 5 % du poids, entre l'effet du médicament à l'étude et celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent, est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association lixisénatide/insuline basale, par rapport à l'association placebo/insuline basale, sont de nature gastro-intestinale, soit les nausées (26 % contre 8 %) et la diarrhée (7 % contre 5 %). La fréquence des épisodes d'hypoglycémie symptomatique est de 28 % pour le groupe recevant le lixisénatide comparativement à 22 % avec le groupe recevant le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

placebo. Quant aux réactions au site d'injection, la fréquence est d'environ 1 % dans chacun des groupes.

L'essai GETGOAL DUO-2 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude, d'une durée de 26 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lixisénatide à celles de l'insuline glulisine administrée une ou trois fois par jour. Tous les patients devaient recevoir de l'insuline glargine avec ou sans metformine. L'étude regroupe 894 patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée adéquatement en dépit d'un traitement avec une insuline basale depuis au moins 6 mois, seule ou en association avec au moins un antidiabétique. Le lixisénatide a été administré à la dose de 0,01 mg une fois par jour durant deux semaines, puis augmenté à 0,02 mg une fois par jour pendant le reste de l'étude. L'objectif d'évaluation principal consiste en deux coparamètres, soit :

- Un critère de non-infériorité qui est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre le lixisénatide et l'insuline glulisine administrée une fois ou trois fois par jour ne dépasse pas 0,4 %.
- Un critère de supériorité entre le lixisénatide et l'insuline glulisine administrée trois fois par jour est également prévu. Celui-ci est satisfait lorsque la différence de poids entre les patients recevant le lixisénatide et ceux recevant l'insuline glulisine est de 1 kg ou plus.

Les principaux résultats à 26 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont les suivants.

#### Principaux résultats à 26 semaines de l'étude GETGOAL DUO-2 (Rosenstock 2016)

| Paramètre d'évaluation  | Lixisénatide/<br>insuline basale<br>(n = 297) | Insuline glulisine DIE/<br>insuline basale<br>(n = 298) | Insuline glulisine TID/<br>insuline basale<br>(n = 295) |
|---|---|---|---|
| Variation de l'HbA <sub>1c</sub> <sup>a</sup> (%)<br>Différence <sup>b</sup> (IC95 %) | -0,6  | -0,6<br>-0,1 (-0,17 à 0,06)                             | -0,8<br>0,2 (0,10 à 0,33)                               |
| Variation du poids <sup>a</sup> (kg)<br>Différence <sup>b</sup> (IC95 %)              | -0,6  | 1<br>-1,7 (-2,26 à -1,06)                               | 1,4<br>-2,0 (-2,59 à -1,40)                             |
| Variation de la GPP 2 h PC <sup>a</sup> (mmol/l)<br>Différence <sup>b</sup> (IC95 %)  | -3,6  | -1,6<br>-2,1 (-3,3 à -0,8)                              | -1,4<br>-2,2 (-3,4 à -1,1)                              |

DIE : Une fois par jour; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; GPP : Glycémie postprandiale; HbA<sub>1c</sub> : Valeur d'hémoglobine glyquée; PC : Après le début du repas test; TID : Trois fois par jour

a Par rapport aux valeurs de base, exprimé par la moyenne des moindres carrés.

b Par rapport au lixisénatide, exprimé par la moyenne des moindres carrés.

Il s'agit d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et dont la qualité méthodologique est acceptable. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA<sub>1c</sub> moyenne d'environ 8,5 %, un indice de masse corporelle de 32 kg/m<sup>2</sup> et un diabète de type 2 d'une durée moyenne de 12 ans. La dose moyenne quotidienne d'insuline basale pendant l'étude est d'environ 65 unités par jour et celle de l'insuline glulisine est de 10 unités dans le groupe recevant l'insuline glulisine une fois par jour et de 20 unités dans celui la recevant 3 fois par jour.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats, à 26 semaines, démontrent que le lixisénatide est non inférieur à l'insuline glulisine administrée une ou trois fois par jour, sur le contrôle glycémique. En effet, la borne supérieure de la différence d'HbA<sub>1c</sub> entre le lixisénatide et l'insuline glulisine ne dépasse pas 0,4 %. Ces résultats sur la population en intention de traitement modifiée sont soutenus par une analyse *per protocole* (HAS 2016). La différence de poids entre les patients recevant le lixisénatide et ceux recevant le placebo excède la valeur préspecifiée de 1 kg, confirmant la supériorité du lixisénatide. Cependant, cette différence n'atteint pas le seuil de signification clinique des mesures d'évaluation de poids reconnu par l'INESSS.

La proportion de sujets ayant rapporté des événements indésirables de nature gastro-intestinale est plus élevée avec le lixisénatide (35 %) qu'avec chacun des deux groupes recevant l'insuline glulisine (8 % et 9 %), en association avec une insuline basale. Toutefois, la survenue d'épisodes d'hypoglycémie symptomatiques est plus fréquente dans les groupes qui recevaient l'insuline glulisine (47 % et 52 %) que dans celui recevant le lixisénatide (36 %).

#### Événement coronarien aigu

L'étude ELIXA est une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu de non-infériorité et de supériorité. Elle regroupe 6 068 sujets atteints de diabète de type 2 non contrôlé avec des antidiabétiques oraux ou injectables et qui ont présenté un événement coronarien dans les 180 jours précédents leur entrée dans l'étude. Elle a pour but de comparer l'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire du lixisénatide à celui du placebo, et ce, en ajout aux traitements standards tels que les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques ou les anticoagulants. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès lié à une maladie cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un épisode d'angine instable qui nécessite une hospitalisation. Le plan de l'étude vise à évaluer la non-infériorité, puis la supériorité du lixisénatide par rapport au placebo sur le paramètre principal. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport de risque instantané (RRI) est inférieure à 1,3. Quant au critère de supériorité, il est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est inférieure à 1,0.

Les résultats démontrent, après une durée de suivi médian de 25 mois, que le lixisénatide est non inférieur au placebo pour le paramètre principal. Toutefois, la supériorité n'est pas atteinte, car la borne supérieure de l'IC95 % du RRI est supérieure à 1,0, soit 1,17. Bien que cette étude, de bonne qualité méthodologique, révèle que l'ajout du lixisénatide aux traitements standards ne réduit pas le risque d'événement coronarien chez les diabétiques de type 2, sa conclusion s'avère rassurante. En effet, après 25 mois de suivi, le lixisénatide n'augmente pas le risque d'événements coronariens.

#### **Besoin de santé**

Il existe plusieurs antidiabétiques de diverses classes pharmacologiques actuellement inscrits aux listes pour la prise en charge du diabète de type 2 et qui possèdent tous une efficacité et un profil d'innocuité qui leur sont propres. La stratégie médicamenteuse consiste à commencer le traitement par une monothérapie, habituellement la metformine. Une bithérapie est envisageable si le contrôle glycémique n'est pas atteint. Divers médicaments peuvent être utilisés, comme les analogues du GLP-1.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par ailleurs, l'utilisation des analogues du GLP-1 en association avec l'insuline basale comme alternative thérapeutique à l'insuline d'action rapide n'est pas une pratique largement répandue. Elle ne concerne qu'une faible proportion de patients.

Le liraglutide et le dulaglutide sont actuellement les deux seuls analogues du GLP-1 inscrits aux listes. En fonction de ces options disponibles, le lixisénatide ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique. Toutefois, contrairement aux analogues du GLP-1 inscrits, la démonstration de l'efficacité du lixisénatide n'a été réalisée que partiellement. Une comparaison évaluant son efficacité après un échec aux inhibiteurs de la DPP-4 ou une comparaison contre l'un des analogues du GLP-1 inscrit est jugée nécessaire afin d'établir la place de ce produit dans la thérapie. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas d'établir que le lixisénatide pourrait combler un besoin de santé dans le traitement du diabète de type 2.

#### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le lixisénatide ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2.

#### Motifs de la position unanime

- Le lixisénatide est plus efficace qu'un placebo pour réduire l'HbA<sub>1c</sub>, en association avec l'insuline basale. Cet effet est jugé cliniquement significatif, mais d'ampleur modeste.
- L'efficacité du lixisénatide pour réduire l'HbA<sub>1c</sub> est non inférieure à celle de l'insuline glulisine administrée une ou trois fois par jour, en association avec l'insuline basale.
- La différence de poids entre le groupe recevant le lixisénatide et celui recevant l'insuline glulisine administrée trois fois par jour n'atteint pas le seuil de signification clinique des mesures d'évaluation de poids reconnu par l'INESSS
- Les effets indésirables les plus fréquents avec l'association lixisénatide/insuline basale sont principalement de nature gastro-intestinale. Les réactions au site d'injection sont peu fréquentes et leur intensité est faible.
- Le lixisénatide ne répond pas à un besoin de santé, car les données actuelles ne permettent pas d'en situer la place dans le traitement du diabète de type 2.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et coll.** Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- **Haute autorité de santé (HAS).** Commission de la transparence lixisénatide. Émis en juin 2016. 25 p. [En ligne. Page consultée le 27 octobre 2017] [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14931\\_LYXUMIA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14931.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14931_LYXUMIA_PIC_INS_Avis3_CT14931.pdf).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trulicity<sup>MC</sup> - Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à : [www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2016/Trulicity\\_2016\\_06.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2016/Trulicity_2016_06.pdf).
- **Riddle MC, Aronson R, Home P, et coll.** Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013;36:2489-96.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **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 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).