

XULTOPHY^{MC} – Diabète de type 2

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Xultophy

Dénomination commune : Insuline dégludec/liraglutide

Fabricant : N. Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 100 U – 3,6 mg/ml (3 ml)

Avis de refus

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Xultophy^{MC} 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

Xultophy^{MC} est une association à ratio fixe d'insuline dégludec (Tresiba^{MC} FlexTouch^{MC}) et de liraglutide (Victoza^{MC}). L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline basale à action ultra-prolongée alors que le liraglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Xultophy^{MC} s'administre par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour. Il est indiqué comme « traitement d'appoint à des modifications du mode de vie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine et avec ou sans sulfonurée quand ceux-ci (pris en association avec une dose d'insuline basale inférieure à 50 unités par jour ou une dose de liraglutide égale ou inférieure à 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate ».

Outre l'insuline dégludec, deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, soit l'insuline détémir (Levemir^{MC} FlexTouch^{MC} et Levemir^{MC} Penfill^{MC}) et l'insuline glargine (Basaglar^{MC}, Basaglar^{MC} Kwikpen^{MC}, Lantus^{MC}). L'indication actuelle reconnue pour le paiement de ces analogues d'insuline est « pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie ». De plus, un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide (Trulicity^{MC}), est inscrit sur les listes avec la même indication de paiement que celle du liraglutide, soit pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine (Glucophage^{MC} et versions génériques), chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptyl peptidase-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Il s'agit de la première évaluation de Xultophy^{MC} par l'INESSS.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études DUAL III (Linjawi 2017), DUAL V (Lingvay 2016) et DUAL VII (Billings 2018) ainsi que les données de leurs analyses de sous-groupes publiées (Lingvay 2018) ou non ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données issues d'une comparaison indirecte (Freemantle 2015) ont en outre été considérées.

Utilisation de Xultophy^{MC} en cas de contrôle glycémique inadéquat avec le liraglutide

L'étude DUAL III est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Xultophy^{MC} à celles d'un analogue du GLP-1, tous deux en association avec la metformine avec ou sans une sulfonylurée et avec ou sans la pioglitazone. Cette étude a été réalisée sur 438 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement comprenant la metformine en association avec un analogue du GLP-1 (liraglutide ou exénatide) aux doses maximales tolérées. Ceux-ci devaient avoir une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre 7,0 et 9,0 % et un IMC de 40 kg/m² ou moins. Ils ont été répartis pour recevoir l'analogue du GLP-1 à la dose qu'ils recevaient avant l'étude ou Xultophy^{MC} par voie SC une fois par jour. L'administration de ce médicament a commencé à raison de 16 unités (U) (16 U d'insuline déglutec/0,6 mg de liraglutide) puis il a été titré 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U (50 U/1,8 mg) pour atteindre des glycémies de 4,0 à 5,0 mmol/L avant le déjeuner. Les antidiabétiques pris par voie orale ont été maintenus dans les deux groupes aux doses prises avant l'étude. Un traitement de secours n'était pas permis en cas d'hyperglycémie. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA_{1c} après 26 semaines par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 26 semaines de l'étude DUAL III (Linjawi 2017)

| Paramètre d'évaluation | Xultophy ^{MC} ^a n = 292 | Analogue GLP-1 ^b n = 146 | Différence ou RC (IC95 %) valeur p |
|---|--|--|--|
| Variation moyenne d'HbA _{1c} ^c | - 1,3 % | - 0,3 % | - 0,94 (- 1,11 à - 0,78) p < 0,001 |
| Proportion de patients avec HbA _{1c} < 7,0 % | 75 % | 36 % | 6,84 (4,28 à 10,94) ^d |
| Variation moyenne du poids corporel ^c | + 2,0 kg | - 0,8 kg | + 2,89 (2,17 à 3,62) |

GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*; HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes.

a Association fixe d'insuline dégludéc et de liraglutide (dose moyenne de 43 U/1,5 mg).

b Exénatide (dose médiane de 18,4 µg) ou liraglutide (dose moyenne de 1,7 mg).

c Par rapport aux valeurs de base.

d Rapport de cotes.

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. La répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate et les patients ont été stratifiés selon l'analogue du GLP-1 reçu avant l'étude.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet antihyperglycémiant.

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).

- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. À l'entrée dans l'étude, les patients âgés de 58,3 ans en moyenne présentaient une HbA_{1c} moyenne de 7,8 %, un IMC moyen de 32,9 kg/m² et une durée moyenne du diabète de 10,4 années. De plus, 79,5 % des patients recevaient le liraglutide comme analogue du GLP-1 à une dose moyenne de 1,7 mg. La population incluse est représentative des patients diabétiques de type 2 qui seraient traités en pratique clinique au Québec.
- Le comparateur est inadéquat puisqu'il s'agit du maintien d'une thérapie qui ne permet plus un contrôle adéquat de la maladie, ce qui entraîne un biais en faveur de Xultophy^{MC}. Les résultats ne peuvent donc être transposés à la population québécoise, car on ne maintiendrait pas une thérapie non optimale; les patients se verraient plutôt administrer une autre thérapie. La validité externe s'en trouve compromise. De plus, ce comparateur ne permet pas de déterminer l'effet de l'association fixe par rapport à une thérapie optimisée.

Les résultats à 26 semaines montrent que Xultophy^{MC} réduit davantage l'HbA_{1c} 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 avec cette classe de médicament. Par contre, une différence entre les groupes, au désavantage de Xultophy^{MC}, est observée pour la variation du poids. Elle 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, les résultats d'une analyse de sous-groupes *post hoc* non publiée chez les patients avec un IMC de plus de 30 kg/m² sont [REDACTED] à ceux de la population en intention de traiter. 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 fixe par rapport à une thérapie optimisée.

Utilisation de Xultophy^{MC} en cas de contrôle glycémique inadéquat avec une insuline basale

Les études DUAL V (Lingvay 2016) et DUAL VII (Billings 2018) ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines. L'étude DUAL V a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Xultophy^{MC} à celles de l'insuline glargine, et DUAL VII à celles de l'association d'insuline glargine et d'insuline aspart. Les études DUAL V et DUAL VII regroupent respectivement 557 et 506 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine à la dose maximale tolérée et d'insuline glargine à une dose quotidienne de 20 à 50 U. Ces patients devaient avoir une HbA_{1c} située entre 7,0 et 10,0 % et un IMC de 40 kg/m² ou moins. Ils ont été répartis pour recevoir, en association avec la metformine, soit Xultophy^{MC} par voie SC une fois par jour à raison de 16 U (16U/0,6 mg) puis titré 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U (50U/1,8 mg) ou une insulinothérapie par voie SC parmi les suivantes :

- Insuline glargine une fois par jour débutée à la dose prise avant l'étude, puis titrée 2 fois par semaine à raison de 2 U sans dose maximale (étude DUAL V);
- Insuline glargine une fois par jour débutée à la dose prise avant l'étude, puis titrée 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U avec insuline aspart débutée à 4 U

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).

une fois par jour puis titrée 2 fois par semaine à raison de 1 U sans dose maximale jusqu'à 4 fois par jour (étude DUAL VII).

Les cibles glycémiques visées sont de 4,0 à 5,0 mmol/l à jeun le matin pour les patients traités avec Xultophy^{MC} ou l'insuline glargine, et de 4,0 à 6,0 mmol/l à jeun durant la journée et au coucher pour les patients recevant l'insuline aspart. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA1_c après 26 semaines 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'HbA1_c entre les traitements à l'étude est inférieure à 0,3 %. Si le critère est satisfait, la supériorité est alors évaluée. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 26 semaines des études DUAL V (Lingway 2016) et DUAL VII (Billings 2018, HAS 2017)

| Paramètre d'évaluation | DUAL V | | | DUAL VII | | |
|---|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| | Xultophy ^{MC} n = 278 | Insuline glargine n = 279 | Différence (IC95 %) valeur p | Xultophy ^{MC} n = 252 | Insulines glargine/aspart n = 254 | Différence ou RC (IC95 %) valeur p |
| Variation moyenne d'HbA1 _c (%) ^a | - 1,81 | - 1,13 | - 0,59 (- 0,74 à - 0,45) p < 0,001 | - 1,49 ^b | - 1,48 ^b | - 0,02 (- 0,17 à 0,10) p < 0,0001 |
| Variation moyenne du poids corporel (kg) ^a | - 1,4 | + 1,8 | - 3,20 (- 3,77 à - 2,64) p < 0,001 | - 0,92 | + 2,64 | - 3,57 (- 4,49 à - 2,95) p < 0,0001 |
| Dose moyenne d'insuline (U) | 41 | 66 | - 25,47 | 40 | 84 | - 44,5 |
| Proportion de patients avec HbA1 _c < 7,0 % (%) | 71,6 | 47,0 | 24,6 | 66 | 67 | 0,91 ^c |

HbA1_c : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme; RC : Rapport de cotes; U : Unités.

a Par rapport aux valeurs de base.

b Ce résultat provient de l'avis de la Haute Autorité de la Santé (HAS 2017).

c Rapport de cotes.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont jugées de qualité méthodologique acceptable, malgré certaines limites dont le devis ouvert et la titration non optimale des insulines glargine ou glargine/aspart. En effet, les patients du groupe Xultophy^{MC} atteignent leur dose moyenne de traitement environ 10 semaines après le début de l'étude tandis que ceux recevant l'insuline glargine ou l'insuline glargine/aspart semblent titrer leurs doses jusqu'à la fin de l'étude, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Elles incluent un bon nombre de sujets, la répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate et la durée est suffisante pour évaluer l'effet antihyperglycémiant de Xultophy^{MC}.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.
- 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.

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 caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Elles sont similaires à celles des patients de l'étude DUAL III. Les patients de l'étude DUAL V reçoivent en moyenne 32 U d'insuline avant le début de l'étude et ceux de l'étude DUAL VII en reçoivent 34 U. Les populations incluses sont représentatives des diabétiques de type 2 qui seraient traités au Québec, même si les analogues du GLP-1 sont généralement administrés avant l'insuline.
- Les comparateurs sont adéquats puisqu'en pratique l'ajout d'une insuline prandiale ou l'augmentation de la dose d'insuline basale sont des approches thérapeutiques préconisées pour un diabète mal maîtrisé avec l'utilisation d'une dose stable d'insuline basale inférieure à 50 U.

Les résultats à 26 semaines démontrent que, en association avec la metformine, Xultophy^{MC} est non inférieur, et qu'il est supérieur à l'insuline glargine et non inférieur à l'association des insulines glargine/aspart quant à la variation de l'HbA1c à 26 semaines. Les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée sur la population *per protocole* confirment la non-infériorité de Xultophy^{MC} pour ce paramètre. Notons que des différences entre les groupes en faveur de Xultophy^{MC} ont été observées pour la variation du poids, mais celles-ci ne sont pas jugées cliniquement significatives puisqu'elles n'atteignent pas le seuil de pertinence clinique reconnu par l'INESSS. Finalement, les résultats d'une analyse *post hoc* dans le sous-groupe de patients qui ont un IMC de plus de 30 kg/m² sont [REDACTED] avec ceux de la population en intention de traiter (Lingvay 2018 et données non publiées).

Innocuité

Environ 66 % des patients traités avec Xultophy^{MC} dans l'étude DUAL III rapportent au moins un effet indésirable comparativement à 63 % de ceux dont la thérapie à base d'un analogue du GLP-1 est inchangée. Toutefois, seulement 3,8 % des effets indésirables sont jugés liés à Xultophy^{MC} comparativement à 2,1 % pour la thérapie inchangée. Il est à noter que 32 % des patients traités avec Xultophy^{MC} ont expérimenté au moins un épisode d'hypoglycémie confirmée comparativement à 2,8 % de ceux traités avec l'analogue du GLP-1. Un plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmée ont toutefois été observés lorsqu'une sulfonyleurée a été administrée en concomitance, et ce, dans les deux groupes.

Un pourcentage similaire d'effets indésirables a été observé entre les groupes dans les études DUAL V et DUAL VII, et peu d'entre eux sont de grade 3 ou plus. Par ailleurs, la majorité des effets indésirables ne sont pas attribuables aux traitements. Une proportion plus importante de patients traités avec Xultophy^{MC} ont rapporté des nausées comparativement à ceux qui recevaient l'association d'insulines glargine/aspart ou l'insuline glargine. Par contre, moins d'épisodes d'hypoglycémie confirmée ont été relevés avec Xultophy^{MC} comparativement aux autres groupes. En effet, dans l'étude DUAL VII, 19,8 % des patients du groupe Xultophy^{MC} comparativement à 52,6 % de ceux du groupe glargine/aspart ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie (risque relatif de 0,39; $p < 0,0001$) tandis que, dans l'étude DUAL V, 2,23 épisodes d'hypoglycémie par patient-année ont été rapportés avec Xultophy^{MC} comparativement à 5,05 épisodes par patient-année avec l'insuline glargine ($p < 0,001$).

Comparaison indirecte entre Xultophy^{MC} et l'association libre de liraglutide et d'insuline basale

Puisqu'aucune donnée comparative provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible entre Xultophy^{MC} et l'association libre de ses constituants, une comparaison indirecte (Freemantle) a été appréciée. Une analyse multivariée des données issues du groupe de patients

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).

recevant Xultophy^{MC} dans l'étude DUAL II (Buse 2014) et du groupe de patients recevant le liraglutide et une insuline basale (glargine ou détemir) dans l'étude LIRA-ADD2BASAL (Ahmann 2015) a été effectuée pour comparer l'efficacité de Xultophy^{MC} à ses composants pris en association libre. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'HbA_{1c} après 26 semaines par rapport à la valeur initiale. Bien que le devis des deux études soit similaire, il n'y a pas eu d'analyse formelle de l'hétérogénéité, ce qui limite l'interprétation des résultats. Toutefois, les caractéristiques des patients des études incluses sont globalement similaires et un ajustement pour plusieurs paramètres jugés pertinents a été effectué. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'ensemble des données de cette comparaison indirecte, jugée de faible niveau de preuve, semblent indiquer que l'efficacité de Xultophy^{MC} est somme toute similaire à celle de l'association libre de ses constituants. L'INESSS est d'avis qu'en raison de la faiblesse de la preuve les résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence. Finalement, la comparaison du profil d'innocuité de Xultophy^{MC} par rapport à celui de l'association libre du liraglutide et de l'insuline basale n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise, mis à part la fréquence d'épisodes d'hypoglycémie confirmée. Cette dernière semble toutefois similaire entre les deux groupes de traitement.

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 thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2, notamment la metformine, les inhibiteurs du DPP-4, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du SGLT2 (sodium glucose cotransporteur 2), les sécrétagogues de l'insuline 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 ou d'un inhibiteur du SGLT2 au biguanide est l'option la plus fréquemment choisie. Les traitements pharmacologiques par voie orale sont habituellement administrés avant les traitements injectables (analogue du GLP-1 et insuline). De plus, les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés avant l'insuline qui demeure le traitement de dernier recours. L'insuline est toutefois le traitement de premier choix en cas de décompensation métabolique.

Selon les cliniciens, bien que Xultophy^{MC} soit 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 de liraglutide et d'insuline basale. Notons toutefois que les patients peuvent recevoir du dulaglutide au lieu du liraglutide. Celui-ci est administré une fois par semaine, réduisant par le fait même l'avantage qui pourrait être conféré à Xultophy^{MC}. Par ailleurs, il est difficile pour les cliniciens d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de ce traitement à doses fixes et ainsi d'établir sa place dans l'algorithme de traitement actuel. De plus, le fait qu'une seule teneur soit disponible les obligera à recommencer la titration; chacun des constituants de Xultophy^{MC} ne pourra être titré de façon indépendante, ce qui rendra difficile l'optimisation du traitement.

Finalement, aucune étude qui aurait évalué l'effet de Xultophy^{MC} sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pu être répertoriée. Selon les experts consultés, il est attendu que l'effet de Xultophy^{MC} sur les événements cardiovasculaires est similaire aux effets de ses constituants.

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).

Perspective du patient

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

Besoin de santé

Le diabète de type 2 est une maladie courante avec des conséquences non négligeables sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Le besoin de santé est ainsi jugé très important. Malgré la mise en application de programmes de prévention et de nombreux avancements thérapeutiques, plusieurs patients ne parviennent pas à maîtriser leur glycémie et sont à risque de complications microvasculaires et macrovasculaires. De nouveaux traitements efficaces, bien tolérés et faciles à utiliser sont souhaitables. Cependant, Xultophy^{MC} est une association de deux traitements déjà commercialisés. Ainsi, il ne peut combler le besoin de santé identifié. Il représente au plus une option supplémentaire pour la prise d'un analogue du GLP-1 et d'une insuline basale.

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 Xultophy^{MC} pour le traitement du diabète de type 2 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.
- La comparaison de Xultophy^{MC} avec le maintien d'un analogue du GPL-1 chez les patients dont la glycémie n'est pas contrôlée avec cette classe de médicament à la dose maximale tolérée n'est pas pertinente.
- Xultophy^{MC} est non inférieur, et supérieur, à l'insuline glargine et non inférieur à l'association des insulines glargine/aspart quant au contrôle glycémique.
- Le fait qu'une seule teneur à doses fixes de Xultophy^{MC} soit disponible est déploré, car elle obligerait à recommencer la titration et rendrait difficile l'optimisation du traitement. Plusieurs teneurs auraient permis une titration indépendante de chacun des constituants.
- Les personnes qui pourraient tirer un avantage de Xultophy^{MC} au Québec ne sont pas facilement identifiables et, par conséquent, la place de ce médicament dans l'algorithme de traitement actuel n'est pas établie.
- Aucune donnée ne permet de démontrer que Xultophy^{MC} entraîne une amélioration de l'adhésion thérapeutique ou de la qualité de vie des patients par rapport à l'utilisation de l'association libre de liraglutide et d'insuline basale.
- Xultophy^{MC} ne comble pas de besoin de santé étant donné qu'il s'agit d'une association de deux traitements déjà remboursés et qu'il n'a pas démontré d'avantages par rapport à eux. Il représente au plus une option supplémentaire pour la prise d'un analogue du GLP-1 et d'une insuline basale.
- La pertinence clinique de cette association à doses fixes n'est pas démontrée.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Le diabète au Canada. Mise à jour 14 novembre 2017. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2019] : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/diabete-canada-faits-saillants-systeme-surveillance-maladies-chroniques.html>
- **Ahmann A, Rodbard H, Rosenstock J, et coll.** Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056–64.
- **Billings LK, Doshi A, Gouet D, et coll.** Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(5):1009-16.
- **Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et coll.** Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37(11):2926-33.
- **Diabetes Canada.** Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
- **Freemantle N, Mamdani M, Vilsboll T, et coll.** IDegLira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. *Diabetes Ther* 2015;6(4):573-91.
- **Lingvay I, Harris S, Jaekel E, et coll.** Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) was effective across a range of dysglycaemia and body mass index categories in the DUAL V randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(1):200-5.
- **Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et coll.** Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(9):898-907.
- **Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et coll.** The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther* 2017;8(1):101-14.
- **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et coll.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
- **Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et coll.** Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
- **ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et coll.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–28.

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).