Le médicament du mois

Combinaison en proportion fixe insuline basale dégludec-liraglutide (Xultophy®)

Scheen AJ (1), Mathieu C (2)

Résumé : Le Xultophy® (IDegLira) est une combinaison, en proportion fixe, d'une nouvelle insuline basale, l'insuline dégludec, et d'un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), le liraglutide. L'insuline dégludec présente un mode original de libération prolongée et continue d'insuline, ce qui lui confère une demi-vie ultra-longue, avoisinant 25 heures, et une plus grande reproductibilité, à la fois sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique, avec moins d'hypoglycémies, notamment nocturnes. Le liraglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 à injection quotidienne qui a démontré une protection cardiaque et rénale chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) et un haut risque cardiovasculaire. Les deux molécules exercent des effets antihyperglycémiants complémentaires, permettant un meilleur contrôle de la glycémie, à jeun et en période post-prandiale. La combinaison IDegLira permet d'atteindre plus souvent la cible individualisée d'hémoglobine glyquée, avec une dose d'insuline plus faible. Elle offre également un meilleur profil de tolérance, avec un effet plus favorable sur le poids corporel et moins d'hypoglycémies par comparaison à une insuline basale seule et moins de manifestations indésirables digestives par rapport au liraglutide seul. Le Xultophy® est présenté sous forme de stylo pré-rempli et indiqué dans le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale. La dose de la combinaison IDegLira est titrée progressivement en commençant par 16 doses unitaires par jour jusqu'à un maximum de 50 doses unitaires par jour (correspondant à 50 UI d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide).

Mots-clés : ***Diabète de type 2 – Glucagon-like peptide-1 – Liraglutide – Insuline dégludec – Insuline basale***

Basal insulin degludec – liraglutide fixed ratio combination (Xultophy®)

Summary : Xultophy® (IDegLira) is a fixed ratio combination of basal insulin degludec and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide. Insulin degludec is characterized by an original mode of prolonged and continuous insulin diffusion after its subcutaneous injection. Thereby, it has a very long half-life, around 25 hours, and a better reproducibility from both a pharmacokinetic and pharmacodynamic point of view, with less hypoglycaemia, especially at night. Liraglutide is a well-known once-daily GLP-1 receptor agonist that showed a cardiovascular and renal protection in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. Both molecules exert complementary antihyperglycaemic effects, which allows a better glucose control, both in the fasting and postprandial states. IDegLira is more effective than another basal insulin regimen in reaching individualized glycated haemoglobin target, with a lower daily dose of insulin. It has a better tolerance profile, with a more favourable effect on body weight and less hypoglycaemia compared with a basal insulin and less gastrointestinal adverse effects when compared with liraglutide alone. Xultophy® is presented as a prefilled pen and is indicated in the management of type 2 diabetes not well controlled with basal insulin. The dose of IDegLira is progressively uptitrated, starting from 16 dose steps up to a maximum of 50 dose steps per day (corresponding to 50 IU insulin degludec and 1.8 mg liraglutide).

Keywords : ***Basal insulin – Glucagon-like peptide-1 – Insulin degludec – Liraglutide – Type 2 diabetes***

Introduction

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale qui suscite un intérêt considérable dans le milieu de la diabétologie, en raison de sa capacité à améliorer l'homéostasie glycémique, sans créer d'hypoglycémie (1). En effet, ce peptide stimule la sécrétion d'insuline en réponse au repas et inhibe celle de glucagon, les deux de façon gluco-dépendante. Le GLP-1 est également intéressant dans le domaine de l'obésité puisqu'il favorise l'amaigrissement par un effet hypothalamique sur le centre de l'appétit et un effet périphérique de ralentissement de la vidange gastrique (1). A ce titre, des agonistes des récepteurs du GLP-1 sont devenus un traitement majeur dans le diabète de type 2 (DT2) et, pour certains d'entre eux (liraglutide et sémaglutide), occupent également une place grandissante parmi les traitements anti-obésité (2).

Divers agonistes des récepteurs du GLP-1 sont commercialisés, mais celui qui a été le plus étudié à ce jour est le liraglutide (Victoza®, Novo Nordisk), disponible en Belgique depuis 2010. Il est remboursé sous conditions, après échec d'un traitement combinant la metformine et un sulfamide et en ajout à celui-ci, comme expliqué dans un article paru au moment du lancement de ce médicament (3).

Il existe de plus en plus d'arguments pour utiliser un agoniste des récepteurs du GLP-1, non pas uniquement comme alternative à un passage à l'insuline après échec des antidiabétiques oraux, mais aussi en association avec une insuline basale (4). Le recours à une insuline basale est la modalité d'insulinothérapie généralement recommandée lors du passage à l'insuline dans le traitement du DT2, essentiellement pour des raisons de commodité pour les patients et pour les soignants, que ce soit

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.
(2) Professeur KU Leuven, Département d'Endocrinologie clinique et expérimentale, UZ Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgique.

le médecin prescripteur ou l'équipe infirmière d'éducation (5). Cependant, elle ne permet pas toujours d'obtenir les objectifs glycémiques personnalisés, même si ceux-ci sont plus faciles à atteindre avec les nouvelles insulines basales (6). De plus, elle peut être associée à une prise de poids et à un risque d'hypoglycémie, même si ces deux manifestations indésirables sont moins marquées qu'avec d'autres schémas insuliniques plus intensifs et moins fréquentes avec les nouvelles insulines basales qu'avec les anciennes de type NPH (6). Il existe plusieurs stratégies pour optimiser l'insulinothérapie basale comme discuté dans un article récent de la revue (7). Parmi celles-ci, le choix de l'insuline basale est important, mais aussi la possibilité d'y associer un agoniste des récepteurs du GLP-1 (4).

Nous présentons la combinaison fixe d'une nouvelle insuline basale, l'insuline dégludec (Tresiba®), avec le liraglutide (Victoza®), commercialisée par Novo Nordisk sous le nom de Xultophy® (8-10). Nous rappellerons d'abord quelques caractéristiques essentielles des deux composants individuels avant de rapporter les principaux résultats des études cliniques avec la combinaison en proportion fixe dans le programme DUAL et de terminer par les modalités pratiques d'utilisation et de remboursement.

Liraglutide

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du liraglutide ont été présentées en détail dans un article «Le médicament du mois» publié dans la revue au moment de sa commercialisation en Belgique en 2010 (3).

1) Rappel du programme LEAD

Comme discuté dans le précédent article (3), le liraglutide a été largement étudié dans le vaste programme LEAD à la dose de 1,2-1,8 mg une fois par jour : LEAD-1 : avec sulfamide (*versus* thiazolidinedione); LEAD-2 : avec metformine (*versus* glimépiride); LEAD-3 : en monothérapie (*versus* glimépiride); LEAD-4 : avec metformine + glitazone (*versus* placebo); LEAD-5 : avec metformine + sulfamide (*versus* insuline glargine); LEAD-6 : avec metformine et/ou sulfamide (*versus* exénatide). Dans un essai contrôlé ultérieur, le liraglutide a également été comparé favorablement au lixisénatide en ajout à la metformine (11). Par ailleurs, le liraglutide a été utilisé comme agoniste des récepteurs du GLP-1 de référence dans deux essais comparatifs avec la réduction d'HbA_{1c} comme critère principal d'évaluation, l'un avec l'albiglutide (non-infériorité non démontrée vs liraglutide 1,8 mg), l'autre avec le dulaglutide (non-infériorité démontrée vs liraglutide 1,8 mg) (2).

Le traitement par liraglutide a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport au placebo ainsi que des effets similaires ou supérieurs par rapport aux différents comparateurs actifs testés. Le programme LEAD a montré, de façon consistante, que le traitement par liraglutide à la dose de 1,2 ou 1,8 mg par jour est associé à une perte de 2-4 kg après 26-52 semaines de suivi, contrastant avec la prise pondérale généralement observée avec les sulfamides, les glitazones ou l'insuline. Bien que le liraglutide soit associé à une perte pondérale, une méta-analyse des 6 essais du programme LEAD a montré que la réduction d'HbA_{1c} observée avec le liraglutide était indépendante de l'indice de masse corporelle à l'entrée dans l'étude (12).

En ce qui concerne le profil de tolérance et de sécurité, les manifestations indésirables les plus fréquemment observées dans les études cliniques ont été les manifestations gastro-intestinales. Celles-ci surviennent plus fréquemment en début de traitement et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Peu de patients ont dû sortir des études, 2,8 % pour nausées et 1,5 % pour vomissements (13). Les cas de pancréatite ont été exceptionnels, sans qu'une relation évidente avec le liraglutide ait pu être objectivée.

Le risque hypoglycémique associé au liraglutide est très faible, mais la prudence s'impose en cas d'association avec un sulfamide dont la dose doit parfois être réduite (13). Depuis peu, il n'y a plus de contre-indications à utiliser le liraglutide chez des patients avec insuffisance rénale modérée à sévère, jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 15 ml/min/1,73 m².

2) Etude cardiovasculaire et rénale LEADER

Le liraglutide a été testé dans un grand essai clinique à visée cardiovasculaire chez des patients DT2 à haut risque, l'étude LEADER (14). Les résultats de cet essai ont été discutés dans un article précédent (15). Par rapport au placebo, le liraglutide a été associé à une réduction significative du principal critère de jugement composite cardiovasculaire; de plus, les patients traités par liraglutide ont présenté

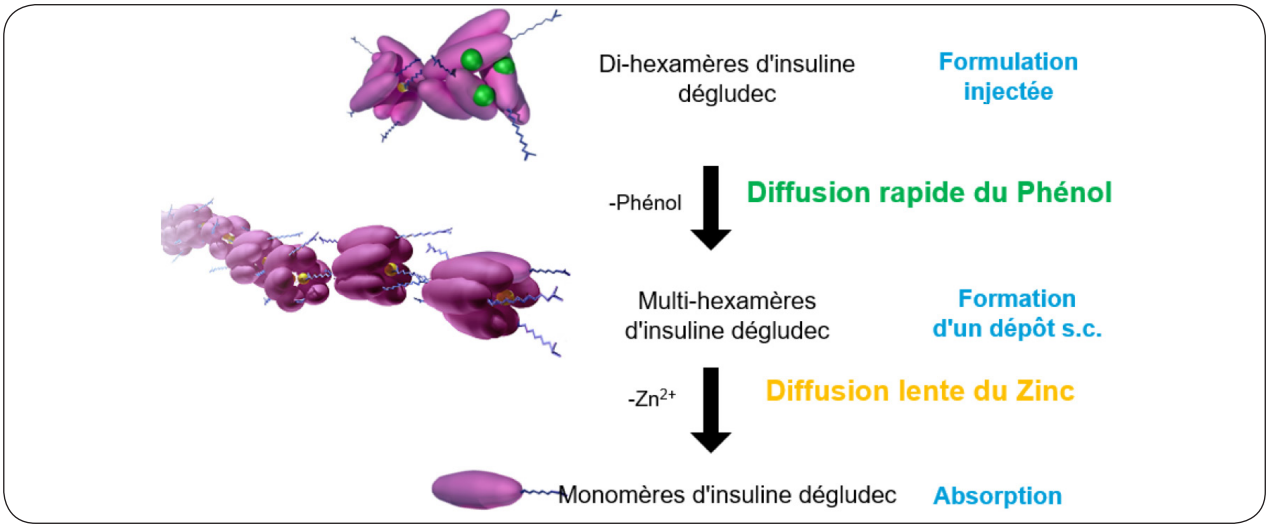
une diminution significative de la mortalité de toutes causes, de la mortalité d'origine CV, des infarctus du myocarde et d'un critère combiné évaluant les complications de microangiopathie par comparaison aux patients sous placebo (14). De plus, certains paramètres rénaux, utilisés comme critères de jugement secondaires de façon pré-spécifiée, ont également été influencés favorablement, notamment la progression vers une macroprotéinurie (16).

Insuline basale dégludec

La structure moléculaire de l'insuline dégludec (Tresiba®) est proche de celle de l'insuline humaine. Un acide aminé thréonine a été remplacé par un acide gras à longue chaîne (C16) couplé à un acide glutamique et lié à une lysine. L'insuline dégludec injectée est sous la forme de dihexamères. Le phénol diffuse rapidement dans le tissu interstitiel et les dihexamères s'agglomèrent via les contacts zinc en multi-hexamères. Ensuite, le zinc diffuse lentement, ce qui permet un désassemblage des multi-hexamères et des hexamères, libérant des monomères. Ainsi, l'insuline monomérique est libérée de façon continue dans la circulation sanguine pour, finalement, se lier normalement au récepteur à l'insuline (Figure 1) (17). La liaison de l'acide gras à l'albumine garantit une prolongation supplémentaire de la demi-vie (même procédé que celui utilisé par Novo Nordisk pour retarder l'action de l'insuline détémir et du liraglutide). Le demi-vie de l'insuline dégludec est estimée à environ 25 heures, soit la plus longue de toutes les insulines basales disponibles actuellement. Outre cette très longue demi-vie, le mécanisme de libération de l'insuline dégludec offre l'avantage d'une très faible variabilité d'une heure à l'autre dans le décours d'une même journée et d'une journée à l'autre. L'avantage clinique qui en résulte par comparaison aux autres insulines basales, en ce compris l'insuline glargine U100, est un moindre risque d'hypoglycémie, en particulier durant la période nocturne, ce qui permet d'atteindre plus aisément la cible de la glycémie à jeun par une titration appropriée (18, 19).

L'efficacité et la sécurité de l'insuline dégludec ont été étudiées dans les programmes d'études cliniques BEGIN (20) et SWITCH (21). Ces études ont confirmé une diminution du risque hypoglycémique, en particulier durant la période nocturne, par rapport aux autres insulines basales et ce, pour un même niveau d'HbA_{1c}. La sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec a été prouvée dans l'étude DEVOTE publiée en 2017 dans le New England Journal of Medicine (22). Cette étude a démontré la même incidence d'événements cardiovasculaires (hasard ratio 0,91; IC 95 % 0,78 à 1,06; P < 0,001 pour la non-infériorité) avec l'insuline dégludec qu'avec la glargine U100, insuline basale prise comme référence puisqu'elle avait déjà prouvé sa sécurité dans l'étude ORIGIN. Le critère secondaire préspécifié des hypoglycémies sévères adjudiquées par un comité d'évaluation est survenu moins fréquemment chez les patients sous dégludec que chez les patients sous glargine U100 (4,9 % *versus* 6,6 %; odds ratio 0,73; P < 0,001 pour supériorité) (22).

Figure 1. Résumé des étapes successives, de l'injection à l'absorption, lors de l'administration de l'insuline dégludec.



Combinaison insuline dégludec-liraglutide

Une étude a analysé spécifiquement les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline dégludec et du liraglutide lorsqu'ils sont administrés séparément ou en combinaison en proportion fixe IDegLira dans un seul stylo-injecteur (23). Elle a confirmé l'équivalence des deux modalités d'administration (Figure 2).

L'efficacité et la sécurité de la combinaison IDegLira a été investiguée dans le programme d'études cliniques DUAL chez des patients DT2 ayant reçu différents traitements anti-hyperglycémiants à l'inclusion et ayant bénéficié de différents comparateurs durant l'essai (24, 25) (Tableau I) : DUAL I chez des patients naïfs d'insuline avec une comparaison IDegLira avec chacun des deux composants individuels (26), données à 26 semaines confirmées à 52 semaines (27); DUAL II : chez des patients sous insuline basale et metformine (± sulfamide/glinide) comparant IDegLira avec l'insuline dégludec (28); DUAL III : chez des patients imparfaitement contrôlés avec un agoniste des récepteurs du GLP-1 (liraglu-

Figure 2. Combinaison de l'insuline dégludec et du liraglutide, ayant des actions anti-hyperglycémiantes complémentaires.

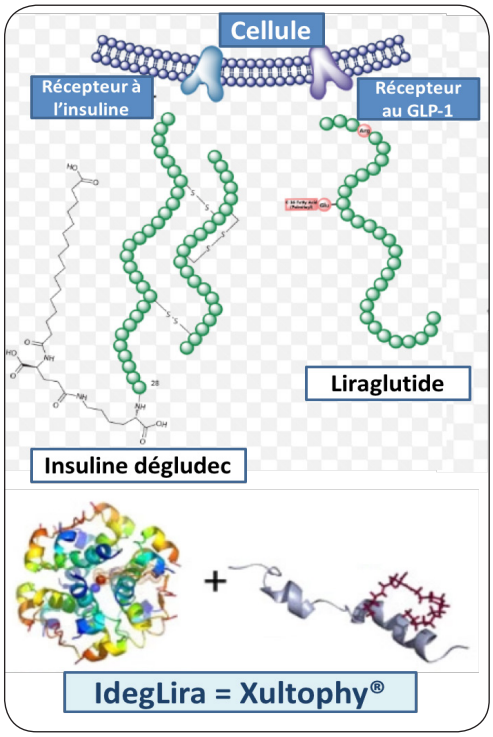


Tableau I. Principaux résultats obtenus avec la préparation IDegLira (Xultophy®) dans les études contrôlées de 26 semaines (32 semaines pour DUAL VI) du programme DUAL chez les patients avec un diabète de type 2 imparfaitement équilibrés sous le traitement de base.

	DUAL I (26)	DUAL II (28)	DUAL III (29)	DUAL IV (30)	DUAL V (31)	DUAL VI (32)	DUAL VII (33)
Traitement de base	**MET ± PIO**	**MET + Insuline basale ± SU (ou glinide)**	**MET + AR GLP-1 ± SU ou PIO**	**SU ± MET**	**MET + Glargine**	**MET ± PIO**	**MET + Glargine**
Patients (n) IDegLira vs comparateur	834 vs 414 vs 415	199 vs 199	292 vs 146	289 vs 146	278 vs 279	210 vs 210	252 vs 254
Comparateur	Dégludec ou liraglutide seul	Dégludec	AR GLP-1 inchangé	Placebo	Glargine U100	Titration une vs deux fois par semaine	Glargine U100 + Aspart (basal-bolus)
Dose finale IDegLira (doses unitaires/jour)	38	45	43	28	41	41	40
HbA_{1c} basale (%)	8,3	8,8	7,8	7,9	8,3	8,15	8,2
ΔHbA_{1c} (%)	-1,9 vs -1,4 vs -1,3	-1,9 vs -0,9	-1,3 vs -0,3	-1,5 vs -0,5	-1,8 vs -1,1	-2,1 vs -2,1	-1,5 vs -1,5
ΔGlycémie à jeun (mg/dl)	-64,8 vs -64,8 vs -32,4	-63,0 vs -46,8	-63,6 vs -10,8	-46,8 vs -5,5	-51,0 vs -49,6	-78,0 vs -81,9	-43,2 vs -34,2
ΔPoids (kg)	-0,5 vs +1,6 vs -3,0	-2,7 vs 0,0	+2,0 vs -0,8	+0,5 vs -1,0	-1,4 vs +1,8	-1,0 vs -2,0	-0,9 vs + 2,6

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. Δ : changement *versus* état basal. AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.
MET : metformine. PIO : pioglitazone. SU : sulfamide hypoglycémiant.

tide ou exénatide) et des antidiabétiques oraux comparant IDegLira avec la poursuite du traitement antérieur (29); DUAL IV chez des patients traités par sulfamides ou par une association sulfamide-metformine comparant IDegLira avec un placebo (30); DUAL V chez des patients mal contrôlés sous insuline basale plus metformine comparant IDegLira avec une titration de l'insuline glargine U100 (31); DUAL VI chez des patients mal contrôlés sous antidiabétiques oraux comparant une titration d'IDegLira une fois *versus* deux fois par semaine (32); DUAL VII chez des patients mal contrôlés sous insuline basale plus metformine comparant IDegLira avec un schéma insulinique basal-bolus (33). Dans toutes les études, la combinaison IDegLira s'est révélée aussi, voire plus, efficace que le comparateur en termes de réduction des taux de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} (Tableau I).

Les études DUAL V et DUAL VII sont particulièrement intéressantes dans le contexte belge puisqu'elles correspondent aux situations dans lesquelles la combinaison IDegLira est remboursée actuellement (voir plus loin). Dans DUAL V, IDegLira, en comparaison avec l'insuline glargine U100, réduit davantage le taux d'HbA_{1c}, ce qui aboutit à plus de patients atteignant la cible d'un bon contrôle, avec une diminution de 57 % des hypoglycémies; cette diminution s'explique sans doute par une dose quotidienne plus basse d'insuline utilisée en fin de titration (41 doses unitaires IDegLira *versus* 66 UI glargine, grâce à la combinaison avec l'agoniste des récepteurs du GLP-1) (31). Dans DUAL VII, comparant IDegLira avec un schéma glargine U100-insuline aspart, la réduction du taux d'HbA_{1c} est comparable avec les deux approches (non-infériorité démontrée) (Tableau I), mais avec beaucoup moins d'hypoglycémies (- 89 %) et une dose plus faible d'insuline (40 doses unitaires d'IDegLira *versus* 84 UI d'insuline dans le schéma basal-bolus en fin de titration); le critère composite de l'atteinte d'un taux d'HbA_{1c} < 7 % sans hypoglycémie et sans prise de poids est obtenu trois fois plus souvent avec IDegLira qu'avec la combinaison glargine-aspart (38,8 % *versus* 12,2 %) (33).

Dans une analyse *post hoc* des essais DUAL I et DUAL V, il apparaît que le risque d'hypoglycémie est plus faible avec IDegLira qu'avec l'insuline dégludec ou l'insuline glargine seules, quelle que soit la définition utilisée pour l'hypoglycémie. Cet avantage s'observe alors qu'un niveau d'HbA_{1c} plus bas est atteint avec la combinaison au terme de l'essai et ce, avec une dose quotidienne d'insuline plus faible (34). Par ailleurs, la combinaison du liraglutide à l'insulinothérapie offre l'avantage d'entraîner une perte de poids au lieu de la prise de poids généralement observée avec l'insuline seule, même combinée à la metformine. Enfin, un autre avantage de la combinaison IDegLira réside dans une moindre incidence de manifestations indésirables digestives par comparaison à ce qui est généralement observé lorsque le liraglutide est injecté en association avec les antidiabétiques oraux. Ceci s'explique par une titration plus lentement progressive, ce qui facilite l'adaptation de l'organisme vis-à-vis de ce nouveau traitement.

La combinaison de l'insuline dégludec et du liraglutide dans un seul et même stylo fait que le patient DT2 ne doit faire qu'une seule injection par jour au lieu de deux quotidiennement. De plus, des analyses pharmaco-économiques ont été réalisées dans différents pays et ont montré un rapport coût-efficacité favorable d'IDegLira par rapport à d'autres modalités d'intensification de l'insulinothérapie basale (35).

Les manifestations indésirables rapportées avec IDegLira ne sont pas différentes de celles connues avec chacun des deux composants individuels.

Indications, présentation et conditions de remboursement

Le Xultophy® est indiqué dans le traitement du DT2 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.

En Belgique, les conditions de remboursement en catégorie A sont actuellement limitées aux situations suivantes : traitement des patients atteints d'un DT2 avec un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m², insuffisamment contrôlés (taux d'HbA_{1c} > 7,5 %) par une insuline basale, associée ou non à un ou plusieurs antidiabétiques oraux. Lorsque le Xultophy® est prescrit, il ne peut être associé à un autre analogue de l'insuline basale, une insuline prandiale, un agoniste des récepteurs du GLP-1, un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) et/ou un inhibiteur des SGLT2 (gliflozine). Au terme d'une période de traitement de 12 mois, la prolongation du traitement est accordée si le Xultophy® a suffisamment amélioré le contrôle glycémique attesté par un taux d'HbA_{1c} < 7 % ou une diminution d'au moins 1 %.

Le Xultophy® est disponible en stylo jetable prérempli multidoses. Chaque stylo contient une solution de 3 ml comprenant 300 doses unitaires, chaque dose unitaire correspondant à 1 UI d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. La posologie initiale recommandée chez les patients déjà sous insuline basale est de 16 doses unitaires, correspondant à 16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide. Cette posologie doit être titrée progressivement (une ou deux fois par semaine) pour rencontrer les objectifs glycémiques personnalisés, jusqu'à un maximum de 50 doses unitaires, soit 50 UI d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide. La combinaison IDegLira doit être administrée par voie sous-cutanée une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Grâce à la longue demi-vie qui dépasse les 24 heures, une plus grande flexibilité dans l'horaire d'injection de l'insuline dégludec est possible, même s'il est recommandé d'injecter IDegLira au même moment de la journée (avec un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections). Lors de la mise en route d'un traitement par insuline dégludec, l'état d'équilibre n'est atteint qu'après 3 jours, de sorte que la dose injectée ne doit pas être adaptée avant ce délai. Il n'y a pas d'ajustement particulier à prévoir en cas d'insuffisance rénale.

Conclusion

Le Xultophy®, IDegLira, est une combinaison en proportion fixe d'une nouvelle insuline basale à longue durée d'action, l'insuline dégludec, et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, le liraglutide. Il est indiqué dans le traitement du DT2 après échec d'une thérapie orale associée ou non à une insuline basale ou à un agoniste des récepteurs du GLP-1. Il est remboursé en Belgique chez les patients DT2 remplissant des conditions particulières en termes de traitement préalable, de taux d'HbA_{1c} et de niveau d'indice de masse corporelle.

Bibliographie

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 217-221.
2. Madsbad S.— Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes* Metab, 2016, **18**, 317-332.
3. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 464-470.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incrétine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 562-568.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
6. Heise T, Mathieu C.— Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 3-12.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
8. Stinkens K, Peene B, Mathieu C.— Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, **16**, 1171-1177.
9. Vedtofte L, Knop FK, Vilsboll T.— Efficacy and safety of fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, **16**, 387-396.
10. Harris K, Nealy KL.— The clinical use of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2018, **52**, 69-77.
11. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, et al.— Once-daily liraglutide *versus* lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1501-1509.
12. Montanya E, Fonseca V, Colagiuri S, et al.— Improvement in glycated haemoglobin evaluated by baseline body mass index: a meta-analysis of the liraglutide phase III clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 707-710.
13. Blonde L, Russell-Jones D.— The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 26-34.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 311-322.
15. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
16. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 839-848.
17. Cariou B.— Insuline dégludec : mode d'action et profil pharmacocinétique. *Med Mal Metab*, 2013, **7**, 263-267.
18. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, et al.— Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol,* 2018, **55**, 429-441.
19. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, et al.— A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 689-697.

20. Heller S, Mathieu C, Kapur R, et al.— A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med,* 2016, **33**, 478-487.

21. 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**, 45-56.

22. 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**, 723-732.

23. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, et al.— Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol,* 2015, **55**, 1369-1377.

24. Gough SC, Jain R, Woo VC.— Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2016, **11**, 7-19.

25. Ostergaard L, Frandsen CS, Dejgaard TF, et al.— Fixed-ratio combination therapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide and insulin degludec in people with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol,* 2017, **10**, 621-632.

26. Gough SC, Bode B, Woo V, et al.— Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 885-893.

27. Gough SC, Bode B, Woo VC, et al.— One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 965-973.

28. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al.— Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*, 2014, **37**, 2926-2933.

29. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al.— 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**, 101-114.

30. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al.— Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*, 2017, **34**, 189-196.

31. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al.— 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**, 898-907.

32. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al.— Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly *versus* twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 858-865.

33. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al.— 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**, 1009-1016.

34. Norwood P, Chen R, Jaeckel E, et al.— Rates of hypoglycaemia are lower in patients treated with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) than with IDeg or insulin glargine, regardless of the hypoglycaemia definition used. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1562-1569.

35. Davies MJ, Glah D, Chubb B, et al.— Cost effectiveness of IDegLira vs. alternative basal insulin intensification therapies in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on basal insulin in a UK setting. *Pharmacoeconomics*, 2016, **34**, 953-966.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. AJ Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.

E-mail : andre.scheen@chuliege.be