

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Lixisénatide (Adlyxine)

(Sanofi-Aventis Canada)

Indication : en tant que complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec :

- la metformine
- une sulfonylurée (seule ou avec la metformine)
- la pioglitazone (seule ou avec la metformine)
- une insuline basale (seule ou avec la metformine)

lorsque les médicaments énumérés ci-dessus ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	1.0
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	24 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Lixisépatide (Adlyxine)
Indication	En complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec : <ul style="list-style-type: none"> • la metformine; • une sulfonylurée (seule ou avec la metformine); • la pioglitazone (seule ou avec la metformine); • une insuline basale (seule ou avec la metformine); lorsque ces médicaments ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.
Demande de remboursement	En complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec une insuline basale (seule ou avec la metformine)
Fabricant	Sanofi-Aventis Canada

Sommaire

Introduction

Le diabète sucré est une maladie métabolique qui se caractérise par une élévation persistante du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie), de même que par un déséquilibre glycémique. Si la situation se prolonge, ce déséquilibre peut entraîner une détérioration des vaisseaux sanguins et, en conséquence, causer un dysfonctionnement et une défaillance de divers organes comme le cœur, le cerveau, les reins et la rétine, ainsi que des membres inférieurs. Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus courantes au Canada et dans 90 % des cas, il s'agit du diabète de type 2. Diabète Canada a estimé qu'en 2015, 3,4 millions de personnes (9,3 % de la population) étaient atteintes de diabète et que d'ici 2025, ce nombre passera à 5 millions (12,1 %). Le diabète constitue un lourd fardeau économique pour le Canada.

Le lixisépatide est un agoniste puissant du récepteur du GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) qui imite l'action du GLP-1 endogène, lequel stimule la libération glucodépendante de l'insuline pour ainsi limiter l'hypoglycémie, diminuer la sécrétion du glucagon, ralentir la vidange gastrique et induire la satiété, ce qui apporte des effets bénéfiques sur le poids. On pense que les cibles d'hémoglobine glyquée (HbA1c) sont atteintes par l'entremise d'une maîtrise à la fois de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (GPP). Contrairement à certains autres antidiabétiques (p. ex., insuline basale), le lixisépatide abaisse principalement la GPP, ce qui offre un mécanisme d'action complémentaire lorsqu'il est utilisé en association avec une insuline basale, laquelle agit principalement sur la glycémie à jeun^{1,2}. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont également associés en général à des effets indésirables gastro-intestinaux comme la nausée, la diarrhée et les vomissements. Le lixisépatide est offert en stylos injecteurs préremplis en concentrations de 0,05 mg/ml et de 0,1 mg/ml, pouvant fournir 14 doses de 10 µg ou de 20 µg respectivement.

La demande de remboursement du lixisépatide vise son utilisation comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec une insuline basale (seule ou avec la

metformine)³. Selon la monographie du produit approuvée par Santé Canada, le lixisénatide doit être utilisé comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec la metformine, une sulfonylurée (seule ou avec la metformine), la pioglitazone (seule ou avec la metformine) ou une insuline basale (seule ou avec la metformine) lorsque les traitements énumérés ci-dessus ne procurent pas une maîtrise suffisante de la glycémie.

L'objectif de cette évaluation a été de réaliser une revue systématique des effets bénéfiques et des effets néfastes du lixisénatide (Adlyxine) utilisé en association avec une insuline basale (seule ou avec la metformine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte.

Études retenues

Essais cliniques comparatifs avec placebo

Les données probantes pour cette évaluation relative à l'utilisation du lixisénatide en association avec une insuline basale (avec ou sans metformine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte sont tirées de quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III, à double insu et comparatifs avec placebo, multicentriques, multinationaux et dont la conception est similaire : GETGOAL – L (N = 495), GETGOAL – DUO 1 (N = 446) et GETGOAL – L – C (N = 447) avec répartition aléatoire des patients traités par une insuline basale avec ou sans metformine, et GETGOAL – L Asia (N = 311) avec répartition aléatoire des patients traités par une insuline basale avec ou sans une sulfonylurée. Tous ces essais cliniques ont été conçus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 20 µg de lixisénatide combiné à un traitement de fond autorisé, le comparateur étant un placebo combiné au traitement de fond autorisé sur une période de 24 semaines. Pour chaque essai, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la variation absolue du taux initial d'HbA1c en 24 semaines. Les autres critères d'évaluation d'intérêt mesurés dans tous les essais cliniques sont le pourcentage de patients ayant atteint le taux cible d'HbA1c, la variation par rapport à la valeur de départ de la GPP (deux heures après le repas), de la glycémie à jeun, de l'excursion glycémique, de la moyenne de l'autosurveillance de la glycémie (ASG) en sept points, du poids corporel et de l'insuline basale quotidienne totale, le recours à un traitement de secours, de même que la mortalité, les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), les abandons pour cause d'événements indésirables (ACEI) et les effets néfastes notables. L'affectation du traitement était à l'insu des investigateurs et des patients; toutefois, ils connaissaient les volumes d'injection des stylos du médicament à l'étude.

Les principaux aspects qui limitent la portée de ces essais cliniques sont la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'analyse statistique des critères d'évaluation secondaires; le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la réponse placebo importante; la différence entre les centres ayant participé à ces essais cliniques et le contexte canadien quant aux caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., âge moyen des patients, groupe racial et recours à des pratiques antidiabétiques standards optimales).

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

Les données probantes pour cette évaluation relative à l'utilisation du lixisénatide en association avec une insuline basale (avec ou sans metformine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte sont également tirées d'un ECR de phase III, en mode

ouvert, comparatif avec traitement de référence, multicentrique et multinational, dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité du médicament à l'étude : GETGOAL – DUO 2 (N = 893) avec répartition aléatoire des patients traités par une insuline basale (avec ou sans metformine) dans un rapport 1:1:1 pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 20 µg de lixisénatide qui accompagne un traitement de fond autorisé, le comparateur étant l'insuline glulisine à raison d'une ou de trois injections par jour combinée au traitement de fond autorisé sur une période de 26 semaines. Dans cet essai, l'analyse primaire est fondée sur les trois principaux critères d'évaluation suivants : 1) la non-infériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine une fois par jour quant à la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines à l'aide d'une marge de non-infériorité de 0,4 %; 2a) la non-infériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine trois fois par jour quant à la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines à l'aide d'une marge de non-infériorité de 0,4 %; 2 b) la supériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine trois fois par jour relativement à la variation du poids en 26 semaines. Les autres critères d'évaluation d'intérêt mesurés sont le pourcentage de patients ayant atteint le taux cible d'HbA1c, la variation par rapport à la valeur de départ de la GPP (deux heures après le repas), de la glycémie à jeun, de l'excursion glycémique, de la moyenne de l'ASG en sept points, du poids corporel et de l'insuline basale quotidienne totale, l'évolution de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) évaluée par le questionnaire Impact of Weight on Quality of Life–Lite (IWQOL-Lite), de même que la mortalité, les EI, les EIG, les ACEI et les effets néfastes notables.

Les principaux aspects qui limitent la portée de cet essai sont le mode ouvert; le schéma d'adaptation posologique de l'insuline (basale et prandiale); le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence d'analyse par protocole pour l'évaluation de la non-infériorité; la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des critères d'évaluation secondaires, des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la différence entre les centres ayant participé à cet essai et le contexte canadien quant aux caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., âge moyen des patients, groupe racial et recours à des pratiques antidiabétiques standards optimales).

Résultats et interprétation

Efficacité

Essais cliniques comparatifs avec placebo

La réduction du principal critère d'évaluation, soit la variation absolue du taux d'HbA1c en 24 semaines, est significativement plus grande sur le plan statistique avec le lixisénatide qu'avec le placebo, et ce, dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes dans les essais GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C est respectivement de –0,36 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de –0,55 % à –0,17 %), $P = 0,0002$; de –0,88 % (IC à 95 % de –1,12 % à –0,65 %), $P < 0,0001$; de –0,32 % (IC à 95 % de –0,46 % à –0,17 %), $P < 0,0001$; de –0,51 % (IC à 95 % de –0,69 % à –0,34 %), $P < 0,0001$. Le principal critère d'évaluation (variation absolue du taux initial d'HbA1c en 24 semaines) a également été analysé dans de nombreux sous-groupes déterminés au préalable; toutefois, aucune analyse statistique conventionnelle n'a été réalisée. Dans l'ensemble, aucune tendance persistante n'a pu être décelée dans les données des différents sous-groupes.

Étant donné qu'en général, les sous-groupes ne maintiennent pas la répartition aléatoire (à moins d'être utilisés comme variables de stratification pour la répartition aléatoire, ce qui est le cas uniquement dans les sous-groupes du taux d'HbA1c [moins de 8,0 %, ≥ 8,0 %] et de la metformine [oui, non]), qu'ils manquent probablement de puissance (taille modeste de l'échantillon) pour déceler une différence statistiquement significative et qu'ils augmentent la probabilité de commettre une erreur de type I, il faut considérer ces analyses comme exploratoires. Tous les essais cliniques comparatifs avec placebo ont fait l'objet d'analyses de sensibilité pour évaluer l'effet des traitements de secours à partir de toutes les mesures du taux d'HbA1c prévues au cours de la principale période de traitement à double insu de 24 semaines pour le principal critère d'évaluation. Une analyse de sensibilité avec les patients qui ont suivi le traitement jusqu'à la fin des 24 semaines a également été réalisée. Les résultats de toutes les analyses de sensibilité sont semblables sur les plans de l'ampleur, de la direction et de la signification statistique et appuient les analyses primaires de tous les essais cliniques comparatifs avec placebo; toutefois, la validité des analyses de sensibilité sur ces critères d'évaluation peut être biaisée étant donné que l'on a supposé qu'il y avait des patients manquant au hasard.

Dans l'ensemble, un nombre plus élevé de patients dans les groupes du lixiséatide ont un taux d'HbA1c inférieur à 7 % comparativement aux groupes du placebo dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo (28 % à 56 % comparativement à de 5 % à 39 %, respectivement). On note des tendances similaires dans la proportion de patients dont le taux d'HbA1c est inférieur à 6,5 % (14 % à 32 % comparativement à de 1 % à 16 %). Les résultats relatifs aux patients ayant répondu au traitement selon le critère du taux d'HbA1c n'ont pas fait partie de la hiérarchie des analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

La réduction de la GPP (deux heures après le repas) en 24 semaines est aussi significativement plus grande sur le plan statistique avec le lixiséatide qu'avec le placebo; la différence moyenne ajustée est semblable dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, soit respectivement de -3,81 mmol/l [IC à 95 % de -4,70 à -2,93], $P < 0,0001$; de -7,83 mmol/l [IC à 95 % de -8,89 à -6,77], $P < 0,0001$; de -3,16 mmol/l [IC à 95 % de -3,95 à -2,38], $P < 0,0001$; de -3,45 mmol/l [IC à 95 % de -4,23 à -2,67], $P < 0,0001$ dans les essais GETGOAL - L, GETGOAL - L Asia, GETGOAL - DUO 1 et GETGOAL - L - C. La réduction de la moyenne de l'ASG en sept points en 24 semaines est aussi significativement plus grande sur le plan statistique avec le lixiséatide qu'avec le placebo; la différence moyenne ajustée est respectivement de -0,88 mmol/l [IC à 95 % de -1,31 à -0,45], $P < 0,0001$; de -0,39 mmol/l [IC à 95 % de -0,68 à -0,11], $P = 0,0071$; de -0,54 mmol/l [IC à 95 % de -0,87 à -0,21], $P = 0,0014$ dans les essais GETGOAL - L, GETGOAL - DUO 1 et GETGOAL - L - C. Toutefois, on observe des différences numériques pour ce qui est de la moyenne de l'ASG en sept points dans l'essai GETGOAL - L Asia (-1,35 mmol/l [IC à 95 % de -1,84 à -0,86]) étant donné qu'un critère d'évaluation dans l'ordre de l'analyse statistique a échoué avant le test de signification de la moyenne de l'ASG en sept points (la signification statistique de ce critère d'évaluation n'aurait pas dû être analysée et doit être considérée comme exploratoire). L'excursion glycémique ne fait pas partie de la hiérarchie des analyses statistiques et doit donc être considérée comme exploratoire étant donné le risque accru d'erreur de type I; la réduction de l'excursion glycémique en 24 semaines est supérieure numériquement dans le groupe du lixiséatide (la différence moyenne ajustée est respectivement de -3,80 mmol/l [IC à 95 % de -4,57 à -3,03], de -7,22 mmol/l [IC à 95 % de -8,25 à -6,20], de -3,09 mmol/l [IC à 95 % de -3,84 à -2,33] et de -3,13 mmol/l [IC à 95 % de -3,83 à -2,43]) dans les essais GETGOAL - L, GETGOAL - L Asia, GETGOAL - DUO 1 et GETGOAL - L - C.

La glycémie à jeun n'a montré aucune variation statistiquement significative en 24 semaines pour ce qui est du lixisénatide comparativement au placebo, et ce, dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo sauf pour l'essai GETGOAL – L Asia. La différence moyenne ajustée est semblable dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, soit respectivement de $-0,08$ mmol/l [IC à 95 % de $-0,59$ à $0,43$], $P = 0,7579$; de $-0,12$ mmol/l [IC à 95 % de $-0,46$ à $0,23$], $P = 0,5142$; de $-0,38$ mmol/l [IC à 95 % de $-0,79$ à $0,02$], $P = 0,0650$ dans les essais GETGOAL – L, GETGOAL – DUO 1 ÉT GETGOAL – L – C. On observe une réduction numériquement plus grande de la glycémie à jeun comparativement au placebo dans l'essai clinique GETGOAL – L Asia ($-0,67$ mmol/l [IC à 95 % de $-1,23$ à $-0,11$]); toutefois, il faut considérer ces résultats comme exploratoires étant donné qu'un des critères d'évaluation dans l'ordre de l'analyse statistique a échoué avant le test de signification de la glycémie à jeun (la signification statistique de ce critère d'évaluation n'aurait pas dû être analysée).

[REDACTED]

Les variations de poids en 24 semaines vont de $-1,80$ kg à $0,28$ kg dans les groupes du lixisénatide et de $-0,52$ kg à $1,16$ kg dans les groupes du placebo. Les différences moyennes ajustées sont semblables dans les essais GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C et significativement favorables au lixisénatide sur le plan statistique comparativement au placebo, soit respectivement de $-0,89$ kg [IC à 95 % de $-1,42$ à $-0,35$], $P = 0,0012$ et de $-1,17$ kg [IC à 95 % de $-1,60$ à $-0,74$], $P < 0,0001$. On n'observe aucune différence statistiquement significative relative au poids dans l'essai GETGOAL – L Asia ($-0,43$ kg [$-0,93$ à $0,06$], $P = 0,0857$), alors que l'on observe une perte de poids numériquement plus grande dans l'essai GETGOAL – L ($-1,28$ kg [IC à 95 % de $-1,80$ à $-0,75$]); toutefois, il faut considérer ces résultats comme exploratoires étant donné qu'un critère d'évaluation dans l'ordre de l'analyse statistique a échoué avant le test de signification du poids (la signification statistique de ce critère d'évaluation n'aurait pas dû être analysée).

[REDACTED]

[REDACTED]

Les essais cliniques GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C ne comportent aucune donnée sur les personnes ayant répondu au critère de la perte de poids. Les résultats relatifs aux personnes ayant répondu au critère de la perte de poids n'ont pas fait partie de la hiérarchie des analyses statistiques et doivent

être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

Sauf dans le cas de l'essai GETGOAL – L – C, tous les essais cliniques comparatifs avec placebo font état d'un recours nécessaire à un traitement de secours. Dans l'ensemble, le nombre de patients ayant eu recours à un traitement de secours est similaire tant dans le groupe du placebo que dans celui du lixisénatide pour les essais GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia et GETGOAL – DUO 1 (7 %, 3 % et moins de 1 % comparativement à 6 %, 1 % et moins de 1 %, respectivement) pendant la phase du traitement à double insu. On n'observe aucune différence statistiquement significative quant au recours nécessaire à un traitement de secours dans ces essais cliniques comparatifs avec placebo. [REDACTED]

Dans l'ensemble, la dose quotidienne totale d'insuline basale à la semaine 24 est significativement moindre pour les patients traités par le lixisénatide que pour ceux du groupe du placebo dans les essais GETGOAL – DUO 1 et GETGOAL – L – C (différence moyenne ajustée respective de $-2,24$ unités par jour [IC à 95 % de $-4,26$ à $-0,22$], $P = 0,0300$, et de $-1,11$ unité par jour [IC à 95 % de $-1,86$ à $-0,37$], $P = 0,0033$). Les résultats relatifs à la variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale des essais GETGOAL – L et GETGOAL – L Asia n'ont pas fait partie de la hiérarchie des analyses statistiques, et la différence moyenne ajustée est respectivement de $-3,69$ unités par jour (IC à 95 % de $-6,57$ à $-0,82$) et de $-1,29$ unité par jour (IC à 95 % de $-2,10$ à $-0,48$). Il faut considérer ces résultats comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite. [REDACTED]

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

Chez les patients traités par le lixisénatide et l'insuline glulisine à raison d'une ou de trois injections par jour, on note une réduction numérique du taux d'HbA1c en 26 semaines (différence moyenne ajustée respective de $-0,05\%$ [IC à 95 % de $-0,17\%$ à $0,06\%$] et de $0,21\%$ [IC à 95 % de $0,1\%$ à $0,33\%$]). Compte tenu des différences moyennes ajustées et conformément à la marge de non-infériorité déterminée au préalable quant à la variation du taux d'HbA1c ($0,4\%$), le lixisénatide se révèle non inférieur à l'insuline glulisine, qu'elle soit administrée une fois par jour ou trois fois par jour, sous l'angle du principal critère d'évaluation, à savoir la variation absolue du taux initial d'HbA1c en 26 semaines, étant donné que les bornes supérieures des IC à 95 % ne dépassent pas la marge de non-infériorité de $0,4\%$. Le principal critère d'évaluation (variation absolue du taux initial d'HbA1c en 26 semaines) a également été analysé dans de nombreux sous-groupes déterminés au préalable; toutefois, aucune analyse statistique conventionnelle n'a été réalisée. Dans l'ensemble, la différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour ne montre aucune différence numérique dans les différents sous-groupes pour ce qui est de la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines. En revanche, la réduction relative à la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines est numériquement plus faible entre le lixisénatide et l'insuline glulisine trois fois par jour dans tous les sous-groupes, à l'exception des sous-groupes suivants : taux d'HbA1c $\geq 8,0\%$ ($0,17\%$ [IC à 95 % de $-0,03\%$ à $0,36\%$]); aucune prise de metformine ($0,17\%$ [IC à 95 % de $-0,15\%$ à $0,50\%$]); ancienneté du diabète ≤ 10 ans ($0,06\%$ [IC à 95 % de $0,12\%$ à $0,24\%$]); dose quotidienne totale d'insuline basale < 45 unités par jour ($0,18\%$ [IC à 95 % de $-0,06\%$ à $0,41\%$]); durée de la dose d'insuline basale ≥ 3 ans ($0,38\%$ [IC à 95 % de $0,18\%$ à $0,58\%$]). Étant donné qu'en général, les sous-groupes ne maintiennent pas la répartition aléatoire (à moins d'être utilisés comme variables de stratification pour la répartition aléatoire, ce qui était le cas uniquement dans les sous-groupes du taux d'HbA1c [moins de $8,0\%$, $\geq 8,0\%$] et de la metformine [oui, non]), qu'ils manquent probablement de puissance (taille modeste de l'échantillon) pour déceler une différence statistiquement significative et qu'ils augmentent la probabilité d'erreur de type I, il faut considérer ces analyses comme exploratoires.

Une analyse de sensibilité pour appuyer les analyses primaires a été réalisée au moyen de modèles à effets mixtes pour les mesures répétées. Une autre analyse de sensibilité avec les patients qui ont suivi le traitement jusqu'à la fin des 26 semaines a également été réalisée. Les résultats de toutes les analyses de sensibilité sont semblables sur les plans de l'ampleur, de la direction et de la signification statistique et appuient les analyses primaires de tous les groupes de traitement; toutefois, la validité des analyses de sensibilité sur ces critères d'évaluation peut être biaisée étant donné que l'on a supposé qu'il y avait des patients manquant au hasard.

La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour ou trois fois par jour ne montre aucune différence numérique chez les patients qui ont atteint un taux d'HbA1c $< 7\%$ (respectivement $3,7\%$ [IC à 95 % de $-4,0\%$ à $11,5\%$] et $-7,3\%$ [IC à 95 % de $-15,1\%$ à $0,6\%$]). La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour ne montre aucune différence numérique chez les patients qui ont atteint un taux d'HbA1c $\leq 6,5\%$ ($2,7\%$ [IC à 95 % de $-3,6\%$ à $9,01\%$]). Un nombre moins élevé de patients ont atteint un taux d'HbA1c $\leq 6,5\%$, la différence moyenne ajustée étant de $-10,5\%$ (IC à 95 % de $-17,3\%$ à $-3,6\%$) entre le lixisénatide et l'insuline glulisine trois fois par jour. Les résultats relatifs aux personnes ayant répondu au critère du taux d'HbA1c n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être

considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

Dans l'ensemble, les patients traités par le lixiséatide montrent également une réduction numériquement plus grande après 26 semaines comparativement à l'insuline glulisine une fois par jour ou trois fois par jour pour ce qui est de certains des critères d'évaluation secondaires comme la GPP (deux heures après le repas) (différences moyennes ajustées respectives de $-2,07$ mmol/l [IC à 95 % de $-3,29$ à $-0,85$] et de $-2,23$ mmol/l [IC à 95 % de $-3,39$ à $-1,07$]) et l'excursion glycémique (différences moyennes ajustées respectives de $-1,61$ mmol/l [IC à 95 % de $-2,76$ à $-0,45$] et de $-2,08$ mmol/l [IC à 95 % de $-3,19$ à $-0,97$]). Toutefois, l'importance clinique de telles différences demeure obscure. Les résultats relatifs à la GPP (deux heures après le repas) et à l'excursion glycémique n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

On n'observe aucune différence numérique relative au critère de la glycémie à jeun chez les patients traités par le lixiséatide comparativement à ceux traités par l'insuline glulisine une fois par jour ou trois fois par jour après 26 semaines. Les différences moyennes ajustées du groupe de traitement à l'insuline glulisine une fois par jour et du groupe de traitement à l'insuline glulisine trois fois par jour en 26 semaines sont respectivement de $-0,01$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,32$ à $0,30$) et de $-0,17$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,48$ à $0,143$). Les résultats relatifs à la glycémie à jeun n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

Dans l'ensemble, on n'observe aucune différence numérique relative à la moyenne de l'ASG en sept points chez les patients traités par le lixiséatide comparativement à ceux traités par l'insuline glulisine une fois par jour en 26 semaines (différence moyenne ajustée de $-0,002$ mmol/l [IC à 95 % de $-0,245$ à $0,240$]). La réduction de la moyenne de l'ASG en sept points est numériquement plus faible dans le groupe traité par l'insuline glulisine trois fois par jour comparativement à celui traité par le lixiséatide ($0,269$ mmol/l [IC à 95 % de $0,028$ à $0,510$]). Les résultats relatifs à la moyenne de l'ASG en sept points n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

Au cours de la période de 26 semaines, les patients traités par le lixiséatide ont perdu du poids, tandis que ceux traités par l'insuline glulisine à raison d'une ou de trois injections par jour ont pris du poids. La différence moyenne ajustée entre le lixiséatide et l'insuline glulisine une fois par jour est semblable à celle entre le lixiséatide et l'insuline glulisine trois fois par jour, et ces différences sont significativement favorables au lixiséatide sur le plan statistique (respectivement $-1,66$ kg [IC à 95 % de $-2,26$ à $-1,06$] et $-1,99$ kg [IC à 95 % de $-2,59$ à $-1,40$]). Le lixiséatide se révèle supérieur à l'insuline glulisine trois fois par jour pour ce qui est du troisième critère d'évaluation principal, soit la variation du poids en 26 semaines. Le critère d'évaluation principal (variation du poids initial en 26 semaines) a également été analysé dans de nombreux sous-groupes déterminés au préalable; toutefois, aucune analyse statistique conventionnelle n'a été réalisée. Dans l'ensemble, la perte de poids en 26 semaines est numériquement plus importante pour le lixiséatide comparativement à l'insuline glulisine une fois par jour et trois fois par jour dans tous les sous-groupes, à l'exception de la différence moyenne du poids entre le lixiséatide et l'insuline glulisine trois fois par jour dans le sous-groupe d'âge < 50 ans ($-1,49$ kg [IC à 95 % de $-3,05$ à $0,07$]). Étant donné qu'en général, les sous-groupes ne maintiennent pas

la répartition aléatoire (à moins d'être utilisés comme variables de stratification pour la répartition aléatoire, ce qui est le cas uniquement dans les sous-groupes du taux d'HbA1c [moins de 8,0 %, ≥ 8,0 %] et de la metformine [oui, non]), qu'ils manquent probablement de puissance (taille modeste de l'échantillon) pour déceler une différence statistiquement significative et qu'ils augmentent la probabilité d'erreur de type I, il faut considérer ces analyses comme exploratoires.

Un nombre plus important de patients des groupes du lixisénatide, comparativement aux groupes de l'insuline glulisine une fois par jour et aux groupes de l'insuline glulisine trois fois par jour, n'ont pas pris de poids (65 % comparativement à 37 % et à 31 %, respectivement) ou ont eu une perte de poids ≥ 2 % du poids corporel (33 % comparativement à 11 % et à 11 %, respectivement), une perte de poids ≥ 3 % du poids corporel (23 % comparativement à 7 % et à 6 %, respectivement) ou une perte de poids ≥ 5 % du poids corporel (12 % comparativement à 4 % et à 2 %, respectivement). Les résultats relatifs aux personnes ayant répondu au critère de la perte de poids n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être interprétés avec prudence.

En général, les patients traités par le lixisénatide ont nécessité une augmentation de la dose quotidienne totale d'insuline basale, soit de 0,70 unité par jour, alors que ceux traités par l'insuline glulisine une fois par jour ou trois fois par jour ont nécessité une réduction de la dose quotidienne totale d'insuline basale en 26 semaines, soit respectivement de -0,06 unité par jour et de -3,13 unités par jour. La différence moyenne ajustée entre le lixisénatide et l'insuline glulisine une fois par jour ne montre aucune différence numérique (0,76 unité par jour [IC à 95 % de -1,41 à 2,92]). Les patients du groupe du lixisénatide ont nécessité numériquement plus d'insuline basale que ceux du groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour, la différence moyenne ajustée étant de 3,83 unités par jour (IC à 95 % de 1,66 à 6,00). Les résultats relatifs à la variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

La dose quotidienne totale moyenne d'insuline glulisine est de [REDACTED], alors qu'elle est de 9,97 unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine une fois par jour et de 20,24 unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour [REDACTED] à la semaine 26. La dose quotidienne totale moyenne d'insuline est de [REDACTED] comparativement à 73,61 unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine une fois par jour et à 81,05 unités par jour dans le groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour, [REDACTED] à la semaine 26. Les résultats relatifs à toutes les variations de doses d'insuline n'ont pas été ajustés pour les multiples analyses statistiques et doivent être considérés comme exploratoires; par conséquent, aucune interprétation statistique ne doit être faite.

[REDACTED]

[REDACTED]

Effets néfastes

Essais cliniques comparatifs avec placebo

Dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, un pourcentage numériquement plus élevé de patients traités par le lixiséatide ont manifesté des EI (de 64 % à 89 %) comparativement à ceux des groupes du placebo (de 41 % à 86 %). Les EI les plus courants qui surviennent plus fréquemment dans les groupes du lixiséatide que dans les groupes du placebo sont l'hypoglycémie (25 % à 44 % comparativement à 19 % à 41 %), la nausée (23 % à 40 % comparativement à 5 % à 10 %), la céphalée (2 % à 13 % comparativement à 0 % à 10 %), la diarrhée (3 % à 11 % comparativement à 2 % à 6 %), le vomissement (9 % à 18 % comparativement à 1 % à 2 %) et la perte d'appétit (2 % à 7 % comparativement à 0 % à 1 %). Dans l'ensemble, la fréquence des EI est relativement semblable dans tous les essais cliniques; toutefois, la différence de la fréquence de l'hypoglycémie entre le groupe du lixiséatide et celui du placebo dans l'essai GETGOAL – L Asia est plus grande que celle observée dans les autres essais cliniques comparatifs avec placebo (44 % pour le lixiséatide comparativement à 24 % pour le placebo).

[REDACTED] Les EIG sont plus fréquents dans le groupe du lixiséatide que dans celui du placebo (5 % à 14 % comparativement à 1 % à 10 %), la fréquence de ces événements étant similaire dans tous les essais comparatifs avec placebo.

Dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo, un pourcentage numériquement plus élevé de patients traités par le lixiséatide ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables (de 4 % à 11 %) comparativement aux groupes du placebo (de 2 % à 7 %). Les effets indésirables les plus courants menant à un abandon du traitement qui surviennent plus fréquemment dans les groupes du lixiséatide que dans ceux du placebo sont l'hypoglycémie, la nausée et le vomissement. En général, la fréquence des ACEI est relativement semblable dans tous les essais cliniques.

[REDACTED], un décès dans l'essai GETGOAL – L Asia et deux dans l'essai GETGOAL – DUO 1; toutefois, aucun des décès n'est lié au traitement à l'étude de l'avis des investigateurs et du comité d'évaluation. Il n'y a pas de décès dans l'étude GETGOAL – L – C.

Pour certains effets néfastes notables, le pourcentage de patients touchés est plus grand numériquement dans le groupe du lixiséatide que dans le groupe du placebo des quatre essais cliniques GETGOAL – L, GETGOAL – L Asia, GETGOAL – DUO 1 ET GETGOAL – L – C; ainsi en est-il pour l'hypoglycémie (respectivement [REDACTED], 44 % contre 24 %, 27 % contre 19 % et 25 % contre 20 %), pour la nausée (respectivement [REDACTED], 40 % contre 5 %, 27 % contre 5 % et 23 % contre 5 %), pour la diarrhée

(respectivement [REDACTED], 7 % contre 3 %, 7 % contre 3 % et [REDACTED]) et pour le vomissement (respectivement [REDACTED], 18 % contre 2 %, 9 % contre 1 % et 11 % contre 1 %). Quant à l'occurrence des autres effets néfastes notables — à savoir la réaction allergique, la pancréatite, la réaction au point d'injection et l'hypoglycémie grave —, elle est sensiblement la même dans les groupes de traitement et les essais cliniques, sauf en ce qui concerne la réaction au point d'injection dans l'essai GETGOAL – DUO 1 dont la proportion est de 7 % dans le groupe du lixisénatide et de 2 % dans le groupe du placébo.

Essai clinique comparatif avec traitement de référence

Le pourcentage de patients touchés par un évènement indésirable dans le groupe du lixisénatide est similaire à celui du groupe de l'insuline glulisine une fois par jour, mais inférieur à celui du groupe de l'insuline glulisine trois fois par jour (respectivement 74 %, 74 % et 80 %). Les EI les plus courants qui surviennent plus fréquemment dans le groupe du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) sont la nausée (respectivement 25 %, 2 % et 1 %), la diarrhée (respectivement 7 %, 3 % et 1 %) et le vomissement (respectivement 9 %, 2 % et 2 %). En revanche, l'hypoglycémie est un évènement indésirable courant qui survient plus fréquemment dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) que dans le groupe du lixisénatide (respectivement 47 %, 52 % et 36 %). La proportion de patients aux prises avec un évènement indésirable grave varie de 4 % à 5 %, et la fréquence de ces évènements est semblable dans tous les groupes de traitement.

Le pourcentage de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables est numériquement plus élevé dans le groupe du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) (respectivement 5 %, 1 % et 1 %). Les effets indésirables les plus courants menant à un abandon du traitement qui surviennent plus fréquemment dans les groupes du lixisénatide que dans ceux de l'insuline glulisine sont la nausée et le vomissement.

L'on dénombre trois décès dans l'essai GETGOAL – DUO 2; toutefois, aucun des décès n'est lié au traitement à l'étude de l'avis des investigateurs et du comité d'évaluation.

Pour certains effets néfastes notables, le pourcentage de patients touchés est plus grand numériquement dans le groupe du lixisénatide que dans les groupes de l'insuline glulisine une fois par jour et de l'insuline glulisine trois fois par jour; ainsi en est-il de la nausée (respectivement 25 %, 2 % et 1 %), de la diarrhée (respectivement 7 %, 3 % et 1 %) et du vomissement (respectivement 9 %, 2 % et 2 %). En revanche, l'hypoglycémie est un évènement indésirable courant qui survient plus fréquemment dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) que dans le groupe du lixisénatide (respectivement 47 %, 52 % et 36 %). Quant à l'occurrence des autres effets néfastes notables — à savoir la réaction allergique, la pancréatite, la réaction au point d'injection et l'hypoglycémie grave —, elle est sensiblement la même dans tous les groupes de traitement.

Place du médicament dans le traitement^a

Les options pour améliorer la maîtrise de la glycémie sont limitées chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont traités par un antidiabétique oral en association avec une insuline basale, mais qui ne parviennent pas à atteindre le taux cible d'HbA1c. Dans de tels cas, la glycémie à jeun atteint généralement la cible grâce à la prise d'une insuline basale, mais la GPP demeure élevée. Le passage à une insulinothérapie plus intensive s'avère nécessaire dans la plupart des cas, comme l'ajout d'injections d'insuline prandiale

(plusieurs injections quotidiennes) ou le passage à une injection d'insuline prémélangée deux fois par jour. Ces deux options de traitement sont beaucoup plus exigeantes et moins pratiques pour les patients et peuvent augmenter les épisodes d'hypoglycémie. Chez certains patients, l'ajout d'un agoniste du récepteur du GLP-1, comme le lixisénatide, constitue une option raisonnable; toutefois, le coût de cette classe de médicaments limite actuellement son utilisation chez bon nombre d'entre eux. Selon l'expert clinique consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, la demande de remboursement du fabricant pour le lixisénatide semble être indiquée sur le plan clinique, étant donné que l'utilisation d'un agoniste du récepteur du GLP-1 est une solution de rechange très intéressante pour intensifier l'insulinothérapie d'un patient. Ce même expert clinique souligne que selon les données probantes examinées dans le cadre de cette revue systématique du PCEM, le lixisénatide peut abaisser la GPP de façon significative sur le plan clinique lorsqu'il est ajouté à une insuline basale seule ou en association avec un antidiabétique oral. Toutefois, chez les patients dont le taux d'HbA1c est nettement élevé (p. ex., plus de 2,0 % au-dessus du taux cible), il est moins probable que seulement l'ajout du lixisénatide puisse optimiser la maîtrise de la glycémie, et une intensification de l'insulinothérapie s'avérerait probablement encore nécessaire. Il ressort également des données probantes que le risque d'hypoglycémie est plus faible avec le lixisénatide qu'avec l'ajout d'une insuline prandiale.

L'expert clinique consulté souligne que le lixisénatide pourrait s'avérer particulièrement utile aussi bien pour les patients ayant une faible littératie en matière de santé et pouvant avoir du mal à gérer des insulinothérapies complexes que pour les patients âgés et fragiles chez qui l'hypoglycémie est à éviter. De la même façon, le lixisénatide peut s'avérer l'option de choix chez les patients qui font de l'embonpoint ou sont obèses, car l'ajout d'une insuline de courte durée d'action pourrait les prédisposer à une prise de poids. Le même expert clinique souligne qu'aucune épreuve diagnostique spécialisée ne serait requise pour repérer les patients chez qui l'ajout du lixisénatide serait indiqué et que les cliniciens baseraient probablement leur décision sur les résultats du taux d'HbA1c, de même que sur la glycémie à jeun et la GPP, des tests prescrits systématiquement chez cette population de patients.

L'expert clinique soulève un problème possible relativement à la prescription du lixisénatide. Étant donné qu'il existe un stylo injecteur distinct pour chacune des doses du médicament (c.-à-d., 10 µg et 20 µg), contrairement à d'autres agonistes du récepteur du GLP-1 où un seul stylo peut servir à administrer différentes doses, cela signifie que le patient qui prend du lixisénatide ne pourra pas rajuster lui-même sa dose en fonction de la tolérabilité selon les directives du médecin, ce qui pourrait se traduire par une augmentation des envois de télécopies à la pharmacie ou des visites chez le médecin pour toute modification de dose.

L'expert clinique souligne également que dans l'essai ELIXA, le lixisénatide se révèle non inférieur au placebo pour ce qui est du résultat cardiovasculaire, ce qui est rassurant pour les cliniciens et les patients. Toutefois, il faut également noter que d'autres agonistes du récepteur du GLP-1 démontrent un bénéfice cardiovasculaire et qu'il se peut que certains cliniciens préfèrent utiliser ces derniers, particulièrement chez les patients qui présentent un risque cardiovasculaire élevé.

Conclusion

Cette revue systématique du PCEM porte sur quatre ECR de phase III, à double insu et comparatifs avec placebo et un ECR en mode ouvert, comparatif avec traitement de référence, dont le but est d'évaluer les bénéfices d'une utilisation du lixisénatide en

complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour maîtriser la glycémie chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en association avec une insuline basale (seule ou avec la metformine).

On observe des différences significativement favorables au lixisénatide sur le plan statistique comparativement au placebo en ce qui a trait au critère d'évaluation principal (variation absolue du taux initial d'HbA1c en 24 semaines) dans tous les essais cliniques comparatifs avec placebo (GETGOAL – L [N = 495], GETGOAL – L Asia [N = 311], GETGOAL – DUO 1 [N = 446] et GETGOAL – L – C [N = 447]). Le lixisénatide est également associé à des bénéfices concernant certains des critères d'évaluation secondaires, dont la variation de la GPP (deux heures après le repas) et la perte de poids. Les principaux aspects qui limitent la portée de ces essais cliniques comparatifs avec placebo sont la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'analyse statistique des critères d'évaluation secondaires; le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la réponse placebo importante; la différence entre les centres ayant participé à ces essais cliniques et le contexte canadien quant aux caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., taux d'HbA1c et glycémie à jeun près de la cible, âge moyen des patients, groupe racial et recours à des pratiques antidiabétiques standards optimales). Dans tous les essais cliniques, davantage de patients traités par le lixisénatide ont manifesté des EI comparativement à ceux des groupes du placebo. Les EI les plus courants qui surviennent plus fréquemment dans les groupes du lixisénatide que dans les groupes du placebo sont l'hypoglycémie, la nausée, la céphalée, la diarrhée, le vomissement et la perte d'appétit, ce qui correspond au profil des effets indésirables gastro-intestinaux des agonistes du récepteur du GLP-1.

De plus, dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 2, le lixisénatide démontre une non-infériorité en ce qui a trait à la variation absolue du taux initial d'HbA1c comparativement à l'insuline glulisine une fois par jour et à l'insuline glulisine trois fois par jour selon une marge de non-infériorité de 0,4 % pour les trois principaux critères d'évaluation suivants : 1) la non-infériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine une fois par jour quant à la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines en vertu d'une marge de non-infériorité de 0,4 %; 2a) la non-infériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine trois fois par jour quant à la variation du taux initial d'HbA1c en 26 semaines en vertu d'une marge de non-infériorité de 0,4 %; 2 b) la supériorité du lixisénatide par rapport à l'insuline glulisine trois fois par jour quant à la perte de poids en 26 semaines. Le lixisénatide est également associé à des bénéfices concernant certains des critères d'évaluation secondaires, dont la variation de la GPP (deux heures après le repas). Les principaux aspects qui limitent la portée de cet essai sont le mode ouvert; le schéma d'adaptation posologique de l'insuline; le mode d'imputation et la définition de l'analyse selon l'intention de traiter et de l'hypoglycémie; l'absence d'analyse par protocole pour l'évaluation de la non-infériorité; la randomisation à l'intégrité incertaine en raison des abandons; l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques des critères d'évaluation secondaires, des sous-groupes d'intérêt et des analyses de sensibilité; la différence entre les centres ayant participé à cet essai et le contexte canadien quant aux caractéristiques des patients et de la pratique clinique (p. ex., taux d'HbA1c et glycémie à jeun près de la cible, âge moyen des patients, groupe racial et recours à des pratiques antidiabétiques standards optimales). Les EI les plus courants qui surviennent plus fréquemment dans le groupe du lixisénatide comparativement aux groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) sont la nausée, la diarrhée et le vomissement, ce qui correspond au profil des effets

indésirables gastro-intestinaux des agonistes du récepteur du GLP-1. Cependant, des épisodes d'hypoglycémie surviennent plus fréquemment dans les groupes de l'insuline glulisine (une fois et trois fois par jour) que dans celui du lixisénatide.

Dans l'ensemble, il est important de noter que le lixisénatide se révèle non inférieur au placebo pour ce qui est du résultat cardiovasculaire dans l'essai clinique ELIXA.

Tableau 1 : Résumé des résultats des essais cliniques comparatifs avec placebo

Critère d'évaluation	GETGOAL							
	- L		- L (Asia)		- DUO 1		- L - C	
	PLB N = 167	LIXI N = 328	PLB N = 157	LIXI N = 154	PLB N = 223	LIXI N = 223	PLB N = 224	LIXI N = 224
HbA1c (%)								
Nombre initial, n (%)	158 (95)	304 (93)	154 (98)	146 (95)	221 (99)	215 (96)	221 (99)	220 (98)
Moyenne initiale (ÉT)	8,38 (0,83)	8,39 (0,86)	8,53 (0,78)	8,53 (0,73)	7,60 (0,54)	7,56 (0,54)	7,93 (0,69)	7,90 (0,66)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-0,38 (0,11)	-0,74 (0,09)	0,11 (0,13)	-0,77 (0,14)	-0,40 (0,09)	-0,71 (0,09)	-0,11 (0,09)	-0,62 (0,09)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-0,36 (-0,55 à -0,17) <i>P</i> = 0,0002		-0,88 (-1,12 à -0,65) <i>P</i> < 0,0001		-0,32 (-0,46 à -0,17) <i>P</i> < 0,0001		-0,51 (-0,69 à -0,34) <i>P</i> < 0,0001	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)	■	■	SO	SO	SO	SO	SO	SO
Patients ayant répondu selon taux d'HbA1c^b, n (%)								
≤ 6,5 %	6 (4)	44 (14)	2 (1)	26 (18)	36 (16)	69 (32)	13 (6)	49 (22)
> 6,5 %	152 (96)	260 (86)	152 (99)	120 (82)	■	■	16,3 % (10,2; 22,5) ^d	
Valeur de <i>P</i>	SO ^c		SO ^c		SO ^c		SO ^c	
< 7,0 %	19 (12)	86 (28)	8 (5)	52 (36)	85 (39)	121 (56)	30 (14)	82 (37)
≥ 7,0 %	139 (88)	218 (72)	146 (95)	94 (64)	■	■	23,6 % (16,1; 31,1) ^d	
Valeur de <i>P</i>	SO ^c		SO ^c		SO ^c		SO ^c	
GPP (2 h après le repas) (mmol/l)								
Nombre initial, n (%)	123 (74)	235 (72)	142 (90)	131 (85)	204 (91)	194 (87)	199 (89)	200 (89)
Moyenne initiale (ÉT)	15,85 (3,71)	16,44 (4,29)	17,99 (3,66)	17,88 (3,27)	12,85 (3,75)	13,02 (3,83)	14,07 (3,62)	13,71 (4,26)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-1,72 (0,54)	-5,54 (0,47)	-0,14 (0,56)	-7,96 (0,60)	0,08 (0,48)	-3,09 (0,48)	-0,61 (0,42)	-4,06 (0,41)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-3,81 (-4,70 à -2,93) <i>P</i> < 0,0001		-7,83 (-8,89 à -6,77) <i>P</i> < 0,0001		-3,16 (-3,95 à -2,38) <i>P</i> < 0,0001		-3,45 (-4,23 à -2,67) <i>P</i> < 0,0001	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)	■	■	SO	SO	SO	SO	SO	SO
Excursion glycémique (mmol/l)								
Nombre initial, n (%)	123 (74)	233 (71)	142 (90)	131 (85)	204 (91)	194 (87)	ND	ND
Moyenne initiale (ÉT)	7,21 (3,44)	7,69 (3,47)	9,94 (4,00)	9,72 (3,22)	6,37 (3,61)	6,40 (4,21)	ND	ND
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-0,34 (0,47)	-4,14 (0,41)	0,14 (0,54)	-7,09 (0,58)	-0,33 (0,46)	-3,42 (0,46)	-0,74 (ND)	-3,87 (ND)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-3,80 (-4,57 à -3,03) SO ^c		-7,22 (-8,25 à -6,20) SO ^c		-3,09 (-3,84 à -2,33) SO ^c		-3,13 (-3,83 à -2,43) SO ^c	
Variation moyenne du	■	■	SO	SO	SO	SO	SO	SO

Critère d'évaluation	GETGOAL							
	- L		- L (Asia)		- DUO 1		- L - C	
	PLB N = 167	LIXI N = 328	PLB N = 157	LIXI N = 154	PLB N = 223	LIXI N = 223	PLB N = 224	LIXI N = 224
début à la dernière visite ^a (ES)								
Moyenne de l'ASG en 7 points (mmol/l)								
Nombre initial, n (%)	153 (92)	294 (90)	138 (88)	142 (92)	214 (96)	210 (94)	214 (96)	213 (95)
Moyenne initiale (ÉT)	10,57 (2,69)	10,74 (2,57)	11,44 (2,45)	11,56 (2,54)	8,29 (1,52)	8,20 (1,45)	9,30 (1,86)	9,22 (1,87)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-0,61 (0,24)	-1,49 (0,20)	-0,56 (0,27)	-1,91 (0,27)	-0,08 (0,18)	-0,47 (0,18)	0,06 (0,17)	-0,48 (0,17)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-0,88 (-1,31 à -0,45) P < 0,0001		-1,35 (-1,84 à -0,86) SO ^c		-0,39 (-0,68 à -0,11) P = 0,0071		-0,54 (-0,87 à -0,21) P = 0,0014	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)			SO	SO	SO	SO	SO	SO
GAJ (mmol/l)								
Nombre initial, n (%)	163 (98)	317 (97)	157 (100)	148 (96)	220 (99)	214 (96)	219 (98)	219 (98)
Moyenne initiale (ÉT)	8,03 (2,65)	8,11 (2,84)	7,75 (2,25)	7,64 (2,31)	6,69 (1,98)	6,56 (1,74)	6,92 (1,79)	7,05 (2,06)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-0,55 (0,28)	-0,63 (0,23)	0,25 (0,30)	-0,42 (0,31)	0,46 (0,21)	0,34 (0,21)	0,55 (0,21)	0,17 (0,21)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-0,08 (-0,59 à 0,43) P = 0,7579		-0,67 (-1,23 à -0,11) SO ^c		-0,12 (-0,46 à 0,23) P = 0,5142		-0,38 (-0,79 à 0,02) P = 0,0650	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)			SO	SO	SO	SO	SO	SO
Poids (kg)								
Nombre initial, n (%)	161 (96)	311 (95)	157 (100)	150 (97)	220 (99)	217 (97)	220 (98)	219 (98)
Moyenne initiale (ÉT)	89,11 (21,00)	87,39 (20,00)	65,60 (12,47)	65,99 (12,94)	86,74 (20,54)	87,47 (21,98)	74,59 (13,29)	74,19 (14,05)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-0,52 (0,29)	-1,80 (0,25)	0,06 (0,27)	-0,38 (0,28)	1,16 (0,33)	0,28 (0,33)	-0,07 (0,22)	-1,24 (0,22)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-1,28 (-1,80 à -0,75) SO ^c		-0,43 (-0,93 à 0,06) P = 0,0857		-0,89 (-1,42 à -0,35) P = 0,0012		-1,17 (-1,60 à -0,74) P < 0,0001	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)			SO	SO	SO	SO	SO	SO
Patientw ayant répondu selon la perte de poids, n (%)					ND	ND	ND	ND
Perte de poids ≥ 5 %			157 (100)	150 (97)				
Perte de poids < 5 %			150 (95)	139 (93)				
Traitement de secours, n (%)								
Pendant la phase à DI de 24 semaines								

Critère d'évaluation	GETGOAL							
	- L		- L (Asia)		- DUO 1		- L - C	
	PLB N = 167	LIXI N = 328	PLB N = 157	LIXI N = 154	PLB N = 223	LIXI N = 223	PLB N = 224	LIXI N = 224
Oui	12 (7)	19 (6)	5 (3)	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	ND	ND
Valeur de P	SO ^c		SO ^c		SO ^c		ND	
Pendant la durée totale de la phase de DI ^e								
Oui			SO	SO	SO	SO	SO	SO
Variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale (U)								
Nombre initial, n (%)	165 (99)	325 (99)	157 (100)	151 (98)	223 (100)	222 (100)	215 (96)	213 (95)
Dose moyenne initiale (ÉT)	57,65 (34,73)	53,62 (33,97)	24,11 (14,18)	24,87 (14,02)	44,24 (19,86)	43,41 (18,87)	37,51 (16,07)	39,85 (19,15)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 24 (ET)	-1,93 (1,59)	-5,62 (1,32)	-0,11 (0,44)	-1,39 (0,46)	5,34 (1,26)	3,10 (1,26)	-1,87 (0,39)	-2,98 (0,39)
DMMC ajustée contre le placebo (IC à 95 %)	-3,69 (-6,57 à -0,82) SO ^c		-1,29 (-2,10 à -0,48) SO ^c		-2,24 (-4,26 à -0,22) P = 0,0300		-1,11 (-1,86 à -0,37) P = 0,0033	
Variation moyenne du début à la dernière visite ^a (ET)			SO	SO	SO	SO	SO	SO
Patients ayant eu au moins un EI, n (%)			110 (70)	137 (89)	152 (68)	178 (80)	91 (41)	143 (64)
EI les plus fréquents ^f								
Hypoglycémie			37 (24)	67 (44)				
Nausée			7 (5)	61 (40)	11 (5)	61 (27)	12 (5)	51 (23)
Céphalée			3 (2)	16 (10)			0	5 (2)
Diarrhée			4 (3)	10 (7)	7 (3)	15 (7)		
Nasopharyngite			20 (13)	21 (14)				
Vomissement			3 (2)	28 (18)	3 (1)	21 (9)	2 (1)	25 (11)
Étourdissement			8 (5)	13 (8)				
Infection des voies respiratoires supérieures			1 (1)	7 (5)				
Bronchite			2 (1)	0				
Asthénie			12 (8)	10 (7)				
Dyspepsie			0	11 (7)				
Gêne abdominale			1 (1)	11 (7)				
Perte d'appétit			0	10 (7)				
Constipation			4 (3)	8 (5)				
Patients ayant eu au moins un EIG, n (%)			9 (6)	10 (7)	10 (5)	17 (8)	2 (1)	11 (5)

Critère d'évaluation	GETGOAL							
	- L		- L (Asia)		- DUO 1		- L - C	
	PLB N = 167	LIXI N = 328	PLB N = 157	LIXI N = 154	PLB N = 223	LIXI N = 223	PLB N = 224	LIXI N = 224
Raisons les plus fréquentes ⁹								
Coronaropathie	■	■	■	■	■	■	■	■
ACEI, n (%)	■	■	5 (3)	14 (9)	8 (4)	19 (9)	■	■
Raisons les plus fréquentes								
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nombre de décès, n (%)	■	■	1 (1)	0	2 (1)	0	0	0
Effets néfastes notables, n (%)								
Hypoglycémie	■	■	37 (24)	67 (44)	■	■	■	■
Nausée	■	■	7 (5)	61 (40)	11 (5)	61 (27)	12 (5)	51 (23)
Diarrhée	■	■	4 (3)	10 (7)	7 (3)	15 (7)	■	■
Vomissement	■	■	3 (2)	28 (18)	3 (1)	21 (9)	2 (1)	25 (11)
Réaction allergique	■	■	■	■	■	■	■	■
Pancréatite	■	■	■	■	■	■	■	■
Réaction au point d'injection	■	■	2 (1)	2 (1)	5 (2)	15 (7)	■	■
Hypoglycémie grave	■	■	0	0	0	1 (< 1)	ND	ND

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ANCOVA = analyse de la covariance; ASG = autosurveillance de la glycémie; DI = double insu; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; ECR = essai comparatif randomisé; EI = événement indésirable; EIG = événement indésirable grave; ET = erreur type; ÉT = écart type; GAJ = glycémie à jeun; GPP = glycémie postprandiale; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; LIXI = lixisénatide; MC = moindres carrés; ND = non déclaré; PLB = placebo; REC = rapport de l'essai clinique; SO = sans objet.

Remarque : Tous les résultats sur l'efficacité sont fondés sur la population en intention de traiter modifiée et ne comprennent pas les patients nécessitant un traitement de secours.

Les analyses des effets néfastes sont fondées sur la population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité.

Le report de la dernière observation a été utilisé pour imputer les données manquantes.

Les moyennes et les différences entre les moyennes ont été analysées au moyen d'un modèle d'ANCOVA avec les groupes de traitement (lixisénatide et placebo), la strate de répartition aléatoire selon le taux d'HbA1c à la sélection (< 8,0 %, ≥ 8,0 %), la strate de répartition aléatoire de l'utilisation de la metformine (oui, non) lors de la sélection des patients, le pays comme effets fixes et la valeur initiale du taux d'HbA1c comme covariable dans les essais GETGOAL - L et GETGOAL - L - C. Au lieu de la strate de répartition aléatoire de l'utilisation de la metformine (oui, non) lors de la sélection des patients comme effets fixes dans le modèle d'ANCOVA, la strate de répartition aléatoire de l'utilisation d'une sulfonylurée (oui, non) lors de la sélection des patients et la strate de répartition aléatoire de l'utilisation de la thiazolidinédione (oui, non) lors de la sélection des patients ont été utilisées respectivement dans les essais GETGOAL - L Asia et GETGOAL - DUO 1.

^aLa « dernière visite » correspond à la dernière consultation qui a eu lieu lors de la phase de prolongation de l'essai clinique GETGOAL - L.

^bL'analyse des personnes ayant répondu au critère du taux d'HbA1c n'a pas fait partie de la hiérarchie des analyses statistiques et est donc considérée comme exploratoire.

^cLe critère d'évaluation précédent dans l'ordre de l'analyse statistique a échoué avant le test de signification de ce critère (la signification statistique de ce critère d'évaluation n'aurait pas dû être analysée et doit être considérée comme exploratoire).

^dDifférence entre le lixisénatide et le comparateur.

^eComprend un traitement de secours administré au cours de la phase de prolongation de l'essai clinique GETGOAL - L.

^fFréquence ≥ 5 %.

^gFréquence ≥ 2 %.

Sources : Riddle 2013⁴, le REC GETGOAL - L⁵, Riddle 2013⁶, le REC GETGOAL - DUO 1⁷, Seino 2012⁸, le REC GETGOAL - L Asia⁹ et le REC GETGOAL - L - C¹⁰

Tableau 2 : Résumé des résultats de l'essai clinique comparatif avec traitement de référence

Critère d'évaluation ^a	GETGOAL – DUO 2		
	LIXI N = 298	IG une fois par jour N = 298	IG trois fois par jour N = 298
HbA1c (%)			
Nombre initial, n (%)	292 (98)	292 (98)	295 (99)
Moyenne initiale (ÉT)	7,76 (0,56)	7,72 (0,58)	7,79 (0,60)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	-0,63 (0,05)	-0,58 (0,05)	-0,84 (0,05)
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		-0,05 (-0,17 à 0,06)	0,21 (0,1 à 0,33)
Patients ayant répondu selon taux d'HbA1c, n (%)			
≤ 6,5	60 (21)	52 (18)	91 (31)
Différence contre le comparateur (IC à 95 %)		2,7 % (-3,6 à 9,0)	-10,5 % (-17,3 à -3,6)
< 7,0	123 (42)	112 (38)	145 (49)
Différence contre le comparateur (IC à 95 %)		3,7 % (-4,0 à 11,5)	-7,3 % (-15,1 à 0,6)
GPP (2 h après le repas) (mmol/l)			
Nombre initial, n (%)	69 (23)	55 (18)	68 (23)
Moyenne initiale (ÉT)	14,12 (3,62)	13,82 (3,52)	14,56 (3,48)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	-3,64 (0,59)	-1,57 (0,60)	-1,41 (0,58)
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		-2,07 (-3,29 à -0,85)	-2,23 (-3,39 à -1,07)
Excursion glycémique (mmol/l)			
Nombre initial, n (%)	██████	██████	██████
Moyenne initiale (ÉT)	██████	██████	██████
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	██████	██████	██████
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		██████	██████
Moyenne de l'ASG en 7 points (mmol/l)			
Nombre initial, n (%)	270 (91)	268 (90)	278 (93)
Moyenne initiale (ÉT)	9,010 (1,746)	9,052 (1,743)	8,941 (1,545)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	-0,784 (0,114)	-0,782 (0,113)	-1,053 (0,111)
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		-0,002 (-0,245 à 0,240)	0,269 (0,0283 à 0,510)
GAJ (mmol/l)			
Nombre initial, n (%)	295 (99)	295 (99)	294 (99)
Moyenne initiale (ÉT)	6,58 (1,83)	6,85 (1,99)	6,65 (1,89)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	-0,23 (0,14)	-0,21 (0,14)	-0,06 (0,14)
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		-0,01 (-0,32 à 0,30)	-0,17 (-0,48 à 0,14)
Poids (kg)			
Nombre initial, n (%)	295 (99)	295 (99)	295 (99)
Moyenne initiale (ÉT)	90,10 (17,39)	88,37 (15,88)	90,00 (17,21)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	-0,63 (0,28)	1,03 (0,28)	1,37 (0,27)

Critère d'évaluation ^a	GETGOAL – DUO 2		
	LIXI N = 298	IG une fois par jour N = 298	IG trois fois par jour N = 298
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		-1,66 (-2,26 à -1,06) <i>Valeur de P ND</i>	-1,99 (-2,59 à -1,40) <i>P < 0,0001</i>
Patients sans prise de poids, n (%)			
Patients ayant répondu	191 (65)	108 (37)	90 (31)
Réponse du lixisénatide contre le comparateur (IC à 95 %)		28,1 % (20,5 à 35,8)	34,2 % (26,7 à 41,7)
Patients ayant répondu selon la perte de poids, n (%)			
Perte de poids ≥ 2 %	97 (33)	33 (11)	32 (11)
Réponse du lixisénatide contre le comparateur (IC à 95 %)		21,7 % (15,3 à 28,1)	22,0 % (15,6 à 28,4)
Perte de poids ≥ 3 %	69 (23)	21 (7)	18 (6)
Réponse du lixisénatide contre le comparateur (IC à 95 %)		16,3 % (10,7 à 22,0)	17,3 % (11,8 à 22,9)
Perte de poids ≥ 5 %	36 (12)	11 (4)	7 (2)
Réponse du lixisénatide contre le comparateur (IC à 95 %)		8,5 % (4,1 à 12,9)	9,8 % (5,7 à 14,0)
Variation de la dose quotidienne totale d'insuline basale (glargine) (U)			
Nombre initial, n (%)	292 (98)	294 (99)	294 (99)
Moyenne initiale (ÉT)	67,45 (31,68)	64,79 (32,09)	65,05 (27,01)
Variation de la moyenne des MC ajustée à la semaine 26 (ET)	0,70 (1,00)	-0,06 (1,00)	-3,13 (0,98)
DMMC ajustée contre le comparateur (IC à 95 %)		0,76 (-1,41 à 2,92)	3,83 (1,66 à 6,00)
Dose quotidienne totale moyenne d'insuline glulisine (U)			
Semaine 2 (ÉT)	SO	██████████	██████████
Semaine 26 (ÉT)	SO	10,44 (8,10)	21,53 (13,43)
RDO semaine 26 (ÉT)	SO	9,97 (7,80)	20,24 (13,04)
Dose quotidienne totale moyenne d'insuline (U)			
Semaine 2 (ÉT)	SO	██████████	██████████
Semaine 26 (ÉT)	SO	75,14 (40,48)	83,61 (33,52)
RDO semaine 26 (ÉT)	SO	73,61 (39,13)	81,05 (33,55)
██████████			
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████

Critère d'évaluation ^a	GETGOAL – DUO 2		
	LIXI N = 298	IG une fois par jour N = 298	IG trois fois par jour N = 298
██████████	██████████	██████████	██████████
Patients ayant eu au moins un EIG, n (%)	11 (4)	11 (4)	14 (5)
Raisons les plus fréquentes ^d			
██████████	██████████	██████████	██████████
ACEI, n (%)	15 (5)	2 (1)	3 (1)
Raisons les plus fréquentes			
██████████	██████████	█	█
██████████	█	██████████	█
██████████	██████████	█	█
Nombre de décès, n (%)	1 (< 1)	0	2 (1)
Effets néfastes notables, n (%)			
Hypoglycémie	██████████	██████████	██████████
Nausée	75 (25)	5 (2)	3 (1)
Diarrhée	20 (7)	10 (3)	4 (1)
Vomissement	26 (9)	5 (2)	6 (2)
Réaction allergique	██████████	█	██████████
Pancréatite	██████████	█	█
Réaction au point d'injection	██████████	██████████	██████████
Hypoglycémie grave	0	2 (1)	0

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ANCOVA = analyse de la covariance; ASG = autosurveillance de la glycémie; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; ECR = essai comparatif randomisé; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ET = erreur type; ÉT = écart type; GAJ = glycémie à jeun; GPP = glycémie postprandiale; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; IG = insuline glulisine; IWQOL-Lite = Impact of Weight on Quality of Life–Lite; LIXI = lixisénatide; MC = moindres carrés; ND = non déclaré; RDO = report de la dernière observation; SO = sans objet.

Remarque : Tous les résultats sur l'efficacité sont fondés sur la population en intention de traiter modifiée.

Les analyses des effets néfastes sont fondées sur la population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité.

Le ROD a été utilisé pour imputer les données manquantes.

Aucune valeur de *P* n'est déclarée, peu importe le critère d'évaluation, dans l'essai clinique GETGOAL – DUO 2.

Le lixisénatide satisfait la marge de non-infériorité de 0,4 % lorsqu'il est comparé à l'insuline glulisine une fois par jour et à l'insuline glulisine trois fois par jour pour ce qui est de la variation absolue du taux initial d'HbA1c en 26 semaines et se révèle supérieur à l'insuline glulisine trois fois par jour pour ce qui est de la perte de poids en 26 semaines.

Les moyennes et les différences entre les moyennes ont été analysées au moyen d'un modèle d'ANCOVA avec les groupes de traitement (lixisénatide, insuline glulisine une fois par jour et insuline glulisine trois fois par jour), la strate de répartition aléatoire du taux d'HbA1c à la sélection (< 8,0 %, ≥ 8,0 %), la strate de répartition aléatoire de l'utilisation de la metformine (oui, non) lors de la sélection des patients, le pays comme effets fixes et la valeur initiale du taux d'HbA1c comme covariable.

^aLes critères d'évaluation autres que les principaux critères d'évaluation (variation absolue du taux initial d'HbA1c pour le lixisénatide comparativement à l'insuline glulisine une fois par jour et à l'insuline glulisine trois fois par jour, et la variation du poids initial pour le lixisénatide comparativement à l'insuline glulisine trois fois par jour en 26 semaines) n'ont pas fait partie de la hiérarchie des analyses statistiques et sont donc considérés comme exploratoires.

^bFréquence ≥ 5 %.

^cHypoglycémie asymptomatique.

^dFréquence ≥ 2 %.

Sources : Rosenstock 2016¹¹ et le rapport de l'essai clinique GETGOAL – DUO 2¹²