

# Xultophy<sup>®</sup>, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2

Martin Buyschaert

## XULTOPHY<sup>®</sup>, A COMBINATION OF BASAL INSULIN AND LIRAGLUTIDE: ROLE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Xultophy<sup>®</sup> is a new combination product consisting of basal insulin (degludec) and a GLP-1 agonist (liraglutide). In this article, we analyzed recent literature in order to find out its potential advantages in general and compared to basal insulin in particular, as well as to clarify its role in the therapeutic management of insulin-requiring type 2 diabetes.

### KEY WORDS

Xultophy<sup>®</sup>, degludec/liraglutide, type 2 diabetes, HbA1c, weight, hypoglycemia, indications

### What does this article bring up for us?

Xultophy<sup>®</sup> is a new antihyperglycemic agent for the management of insulin-requiring type 2 diabetes. It is an interesting treatment option for patients with poor glycemic control despite basal insulin injections.

Xultophy<sup>®</sup> est une nouvelle association d'une insuline basale (degludec) et d'un agoniste du GLP-1 (liraglutide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels, en général, et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans l'approche thérapeutique du diabète de type 2 devenu insulinorequérant.

### Que nous apporte cet article ?

Le Xultophy<sup>®</sup> est un nouveau médicament du diabète de type 2 devenu insulinorequérant. Il est une option thérapeutique intéressante, en particulier en cas d'échec d'une insulinothérapie basale.

## INTRODUCTION

L'*International Diabetes Federation* recensait, en décembre 2017, 425 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8,8 %. La majorité de ces malades (80 à 90 %) présentait un diabète de type 2 (non-insulinodépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement de complications neurologiques, microvasculaires (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (2,3).

Une palette d'essais interventionnels a aussi démontré, *a contrario*, qu'une excellence glycémique, initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris dans une certaine mesure, la macroangiopathie. Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c), sacralise une valeur cible inférieure ou égale à 7,0 %, même s'il y a aujourd'hui d'importantes nuances dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (4,5).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2018 d'un ensemble de médicaments hypoglycémisants efficaces, certains parmi les SGLT2-inhibiteurs et agonistes du GLP-1 se démarquant aussi par une plus-value cardiovasculaire (cf. infra).

Ceci étant, le traitement rationnel du diabète de type 2 est sous-tendu par le stade d'évolution de la maladie et par les vices physiopathologiques qui en rendent compte.

Dans ce contexte, après quelques années d'évolution, un traitement antihyperglycémique oral, même bien conduit (bi-trithérapie), peut ne plus être à même d'atteindre les objectifs glycémiques. À ce stade de l'histoire naturelle du diabète, l'insulinodéficience est « dominante » - et le diabète devenu « insulinorequérant » (2). Les sociétés scientifiques en Europe et aux USA recommandent dans ces conditions l'administration, après échec d'un tel traitement non-insulinique, d'une insuline basale (5). L'injection « bedtime » de cette insuline basale, dont la dose sera titrée sur base de la glycémie à jeun, permet le plus souvent, en association avec la metformine, de récupérer (en tout cas transitoirement) un équilibre glycémique correct.

Instaurer une telle insulinothérapie chez le diabétique de type 2 est cependant fréquemment une étape difficile dans une escalade thérapeutique pourtant inexorable. Au-delà des contraintes qu'elle implique, ce « virage insulinaire », lié à l'évolution naturelle de la maladie, est associé à des effets secondaires potentiels, comme une prise de poids et/ou une augmentation du risque d'hypoglycémie (sévère). Par ailleurs, sa gestion par le médecin et/ou le patient peut être complexe « sur le terrain ». Dans ce cadre, Blak *et al.* observaient d'ailleurs que dans une cohorte de 4000 patients, 80 % d'entre eux gardaient, six mois après l'initiation de l'insulinothérapie, une HbA1c supérieure à 7,0 % avec, dans une majorité de cas, une titration inadéquate des doses (6).

Eu égard à ces constats, une approche qui associerait à une insuline basale un médicament efficace permettant d'éviter ou de limiter ces (éventuels) effets secondaires, trouverait d'emblée une place rationnelle dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Plusieurs travaux dans ce contexte démontrent aujourd'hui l'intérêt clinique et biologique de Xultophy® qui associe à doses fixes prémélangées une insuline basale et un agoniste du GLP-1 (7,8).

Le but de cet article est de proposer, sur base de la littérature récente, un état des lieux sur le Xultophy® et de situer sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

## XULTOPHY® : PRINCIPES ACTIFS

Les principes actifs sont l'insuline degludec (Tresiba®) et le liraglutide (Victoza®). Le degludec est un analogue lent de l'insuline qui forme, après injection sous-cutanée, des multihexamères solubles constituant un dépôt à partir duquel l'insuline est résorbée en continu dans la circulation. Il en résulte un effet hypoglycémiant stable et « plat » avec une demi-vie de l'ordre de 25h. Plusieurs études ont démontré une efficacité hypoglycémiante comparable de la degludec et de la glargine 100 U/ml, avec néanmoins une réduction significative du nombre d'hypoglycémies sévères (y compris nocturnes) sous degludec par rapport

à la glargine. L'étude DEVOTE a par ailleurs démontré une sécurité cardiovasculaire de la degludec (9,10). Le liraglutide (Victoza®) est un analogue du GLP-1 avec une homologie de 97 % par rapport au GLP-1 natif et une demi-vie de 13h. Il stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon de manière glucodépendante. Parmi d'autres actions, il augmente la satiété et amène une perte pondérale. Ses effets bénéfiques sont pluriels en terme d'amélioration de l'équilibre glycémique et de perte pondérale (voir référence 11 pour une revue de la littérature). Nous les avons personnellement vérifiés dans l'essai observationnel ROOTS (12). Il est important de mentionner que les caractéristiques pharmacocinétiques de la degludec et du liraglutide restent inchangées par leur alliage (13).

## XULTOPHY® : PRINCIPAUX ESSAIS [2014-2018] DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

### A) CHEZ DES PATIENTS INSULINONAÏFS

Gough *et al.*, en 2015 (14), comparent chez des patients diabétiques de type 2 insulinonaïfs au contrôle glycémique médiocre l'efficacité hypoglycémiante d'une injection d'insuline degludec, d'une injection de liraglutide (1.8 mg/j) et d'une administration de degludec/liraglutide (IDegLira) (Xultophy®). Il s'agit donc d'une évaluation du composant vs. chacun de ses composés. Ils constatent après 52 semaines de traitement des réductions d'HbA1c respectivement de 1.40 % (degludec), 1.21 % (liraglutide) et 1.84 % (IDegLira). Les auteurs démontrent ainsi dans cet essai (DUAL I) une supériorité d'IDegLira vs. degludec et vs. liraglutide. La dose d'insuline au sein de l'association IDegLira était de 37 % inférieure à celle de degludec. Par ailleurs, le nombre d'hypoglycémies était significativement réduit dans le groupe IDegLira vs. degludec ( $p < 0.0001$ ). Quant à l'évolution pondérale, elle se caractérisait par une perte de 0.4 kg et 3.0 kg respectivement dans les groupes IDegLira et liraglutide et, à l'opposé, d'un gain de 2.3 kg sous degludec (14). D'autres essais ont confirmé un tel bénéfice en termes d'HbA1c d'une association IDegLira vs. placebo en ajout des sulfonylurées ou sulfonilurées/metformine (DUAL IV) (15) ou vs. un agoniste du GLP-1 (DUAL III) (16), chez les patients diabétiques de type 2 insulinonaïfs, en mauvais contrôle glycémique.

### B) CHEZ DES PATIENTS DÉJÀ TRAITÉS PAR UNE INSULINE BASALE

Plusieurs études récentes avaient pour objectif principal d'évaluer les effets du Xultophy® vs. comparateurs chez des diabétiques de type 2 déjà devenus insulinorequérants et traités par une insuline basale (tableau 1). Dans DUAL II, les patients dans le bras IDegLira réduisaient davantage leur taux d'HbA1c que ceux traités par degludec (ETD [Estimated Treatment Difference] : - 1.1 %,  $p < 0.0001$  pour une supériorité statistique), et cela malgré qu'à la 26<sup>e</sup> semaine de suivi, au terme de l'étude, les doses d'insuline

Tableau 1. Études dual chez les diabétiques de type 2 déjà traités par insuline basale

	DUAL II		DUAL V		DUAL VII	
N	413	557	506			
Durée (semaines)	26	26	26			
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) à l'inclusion	≥ 27	≤ 40	< 40			
Insuline basale, doses avant inclusion et bras de l'étude	glargine/NPH/levemir (20 – 40 u)	glargine (20 – 50 u)	glargine (20 – 50 u)			
	IDegLira* 8.8 → 6.9	degludec 8.9 → 8.0**	IDegLira* 8.4 → 6.6	glargine 8.2 → 7.1**	IDegLira* 8.2 → 6.7	glargine (basal-bolus) 8.2 → 6.7**
HbA <sub>1c</sub> (%)						
Différence d'HbA <sub>1c</sub> (%) [95% intervalle de confiance] à la fin de l'étude		-1.1 [S] <sup>°°</sup> [-1.3 ; -0.8]		-0.59 [S] <sup>°°°</sup> [-0.74 ; -0.45]		0.02 [NI] <sup>°°°</sup> [-0.16 ; +0.12]
Dose moyenne d'insuline à la 26 <sup>e</sup> semaine	45	45 <sup>Δ</sup>	41	66°	40	84°
Hypoglycémies (% de patients)	24	25	28.4	49.1°°	19.8	52.6°
Poids (kg) : évolution	-2.7	0°	-1.4	+1.8°°	-0.9	+2.6°

\* IDegLira pour degludec + liraglutide (Xultophy®)

\*\* T0 → T26 semaines

+ S pour supériorité NI pour non infériorité statistique IDegLira vs comparateur

° p < 0.0001 ; °° p < 0.001

Δ La dose maximale d'insuline degludec a été de 50 unités/j

après titration étaient identiques (17).

Dans DUAL V, une réduction plus importante de l'HbA1c était constatée sous IDegLira par rapport à la glargine (ETD : - 0.59 %,  $p < 0.001$  pour une supériorité statistique), et ce à nouveau malgré une dose significativement plus basse d'insuline dans l'association IDegLira (41 U) que sous glargine (66 U). De plus, les pourcentages de patients atteignant une HbA1c < 7.0 % / 6.5 % étaient statistiquement supérieurs dans le groupe IDegLira que dans le bras glargine (18).

Dans DUAL VII, les réductions d'HbA1c étaient comparables, en fin de suivi, sous IDegLira et schéma insuliniq ue basal-bolus (BB) (ETD 0.02 %, avec une non-infériorité statistique). Cela étant, les doses d'insuline étaient respectivement de 40 U et de 84 U sous IDegLira et BB (19).

L'ensemble de ces essais montre, en parallèle de l'amélioration de l'HbA1c, une réduction significative des glycémies à jeun et postprandiales vs. comparateurs (17,18,20).

Les trois études DUAL II, V, VII, comme indiqué dans le Tableau 1, objectivent aussi une réduction significative du nombre d'hypoglycémies et une perte pondérale sous IDegLira vs. comparateurs. Dans DUAL II (17), 40 % des patients dans le bras IDegLira vs 8.5 % sous degludec atteignaient un « triple bénéfique » défini par une HbA1c < 7.0 %, une absence d'hypoglycémie et de gain pondéral. On retrouvait un résultat comparable dans DUAL VII (38.8 vs. 12.2 %) (18). Enfin, dans DUAL V, une amélioration de qualité de vie sous IDegLira vs. glargine était objectivée par un questionnaire validé : de 47.4 à 49.0 sous IDegLira vs. de 47.7 à 47.2 sous glargine ( $p < 0.001$ ) (18).

En termes, d'effets secondaires, globalement il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, même s'il y avait, comme attendu, davantage de signes gastro-intestinaux sous IDegLira vs. les insulines basales, en particulier dans DUAL V (18).

Très récemment, dans une étude observationnelle de « vraie vie », Price *et al.* confirmaient à six mois l'ensemble de ces bénéfices du Xultophy® en termes d'HbA1c (- 0.9 %,  $p < 0.0001$ ), d'hypoglycémies (- 82 %,  $p < 0.0001$ ) et de perte de poids (- 0.7 kg,  $p < 0.05$ ) dans une cohorte de 611 sujets qui avaient reçu le médicament en ajout à leur traitement hypoglycémiant habituel (21). Les résultats de Mathieu *et al.* sont en phase avec les études DUAL : les auteurs comparent l'effet à la 104<sup>e</sup> semaine d'un ajout au degludec de liraglutide ou d'une injection d'insuline aspart (NovoRapid®) au repas principal. Ils constataient eux aussi une plus grande efficacité hypoglycémiante de l'association « degludec/liraglutide » vs. « degludec/aspart » (HbA1c - 0.74 vs. - 0.39,  $p=0.0024$ ). Comme dans les études précédentes, il y avait dans cet essai moins d'hypoglycémies (nocturnes) et une perte de poids significative (- 2.8 kg,  $p < 0.0001$ ) dans le premier groupe (IDegludec/liraglutide) (22).

## DISCUSSION

Xultophy® permet aux patients diabétiques de type 2, en général, en présence d'un contrôle glycémique insuffisant, d'améliorer leur taux d'HbA1c, comme démontré dans l'ensemble des études DUAL. Cela étant, Xultophy® est particulièrement intéressant chez les diabétiques au stade de l'insulinorequérance, quand ils sont déjà traités par une injection d'insuline basale (23). L'association à cette insuline d'un agoniste du GLP-1 à durée d'action prolongée permet en effet de réduire la dose d'insuline et, en conséquence, le risque d'hypoglycémies (sévères). Associer le liraglutide au degludec neutralise également le gain pondéral « iatrogène » lié à l'administration d'insuline, ce qui améliore directement l'insulinosensibilité. Il est important néanmoins de mentionner que dans l'ensemble des études, pour atteindre l'optimisation glycémique, la dose de Xultophy® a été rigoureusement titrée sur base des glycémies à jeun (24). Dans ce contexte, l'objectif était une valeur cible de l'ordre de 75 à 90 mg/dl. Ces résultats étaient habituellement atteints avec des doses unitaires de Xultophy® inférieures à la dose « maximale » de 50 U (correspondant à 50 U de degludec et 1.8 mg de liraglutide). Dans DUAL V, 40 % des patients seulement recevaient cette dose maximale et 68 % d'entre eux atteignaient une HbA1c inférieure à 7.0 % (18).

Les bénéfices cliniques et biologiques d'une administration du Xultophy® sont généralement constatés précocement dans le suivi (dès la 4<sup>e</sup> semaine de traitement), quels que soient la durée d'évolution du diabète et le taux initial d'HbA1c (25,26).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il n'est guère étonnant que l'Association Américaine du Diabète (ADA) en 2018 recommande comme option thérapeutique de grand intérêt, après échec d'une insuline basale, l'association « insuline basale/agoniste du GLP-1 » comme alternative à l'intensification insuliniq ue *per se* par schéma BB ou insulines prémélangées (Tableau 2) (27). Cette démarche est d'autant plus séduisante sachant les effets de cardio – et néphroprotection du liraglutide démontrés dans l'essai LEADER (28,29).

En pratique en Belgique, chez les diabétiques de type 2 déjà traités par une insuline basale, Xultophy® est administré une fois par jour par voie sous-cutanée. Son injection et l'ajustement de sa posologie s'effectuent par dose unitaire. Une dose contient 1 U d'insuline degludec et 0.036 mg de liraglutide. Le stylo prémélangé (3 ml ; 300 U de degludec et 10.8 mg de liraglutide) peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en 1 injection par palier d'une dose unitaire. La dose recommandée de départ chez des patients insulinotraités par basal est de 16 doses unitaires (soit 16 U de degludec et 0.6 mg de liraglutide). Comme déjà mentionné, la dose devra être ajustée par titration sur base des glycémies à jeun. La dose maximale (comme dans les études DUAL) est de 50 doses unitaires.

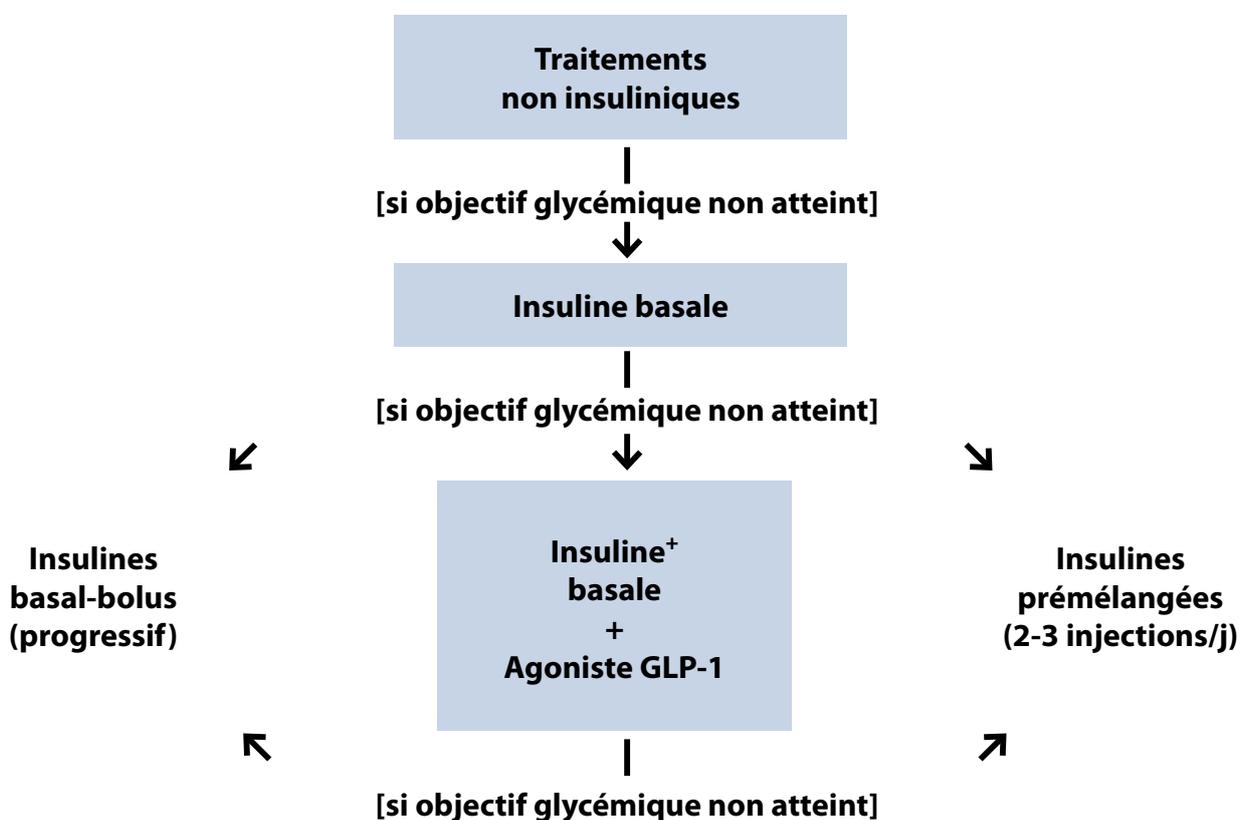
Xultophy® est actuellement remboursé par l'organisme assureur (INAMI) chez les adultes diabétiques de type 2, au BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, si l'HbA<sub>1c</sub> est  $>7.5$  %, et s'il y a eu un traitement préalable pendant au moins trois mois par une insuline basale associée au minimum à la metformine (Tableau 2).

## CONCLUSION

Avec cet alliage « insuline basale/agoniste du GLP-1 », l'arsenal thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est enrichi. Sur base des données récentes de la littérature, il est clairement une option de grand intérêt chez les diabétiques de type 2 obèses, en cas d'échec d'une insuline basale, dans le cadre d'une personnalisation thérapeutique.

Cette association de deux médicaments aux actions anti hyperglycémiantes complémentaires est « une alliance » thérapeutique dans le combat quotidien contre le diabète et ses complications.

**Tableau 2.** Algorithme de l'Association Américaine du Diabète adapté en fonction des critères de remboursement en Belgique



<sup>†</sup> Xultophy® : remboursé si BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub>  $>7.5$ % et au moins 3 mois d'insuline basale (+metformine)

## RÉFÉRENCES

- International Diabetes Federation. Atlas du Diabète, Huitième Edition. 2018.
- Buyschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition. De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Buyschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? Louvain Med 2016 ; 135 (1) : 21-22.
- Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15): 1577-1589.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. Diabetes Care 2018, 41, suppl 1, 555-572.
- Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. Diabet Med. 2012 Jul;29(7):e13-20.
- Simpson R, King A. Can a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide help Type 2 diabetes patients to optimize glycemic control across the day? Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Mar;8(2):179-88.
- Vedtofte L1, Knop FK, Vilsbøll T. Fixed combination of insulin and a glucagon-like peptide-1 analog for the treatment of type 2 diabetes, exemplified by insulin degludec and liraglutide. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 May;8(3):273-82.
- Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732. Epub 2017 Jun 12.
- Buyschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®) : Place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. Louvain Med 2010 ; 129 (8) : 296-301.
- Buyschaert M, D'Hooge D, Preumont V, ROOTS Study Group. ROOTS : A multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab Syndr. 2015 Jul-Sep;9(3):139-142.
- Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. J Clin Pharmacol. 2015 Dec;55(12):1369-77.
- Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, 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 Oct;17(10):965-73.
- Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. Diabet Med. 2017 Feb;34(2):189-196.
- Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, 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 Feb;8(1):101-114.
- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care. 2014 Nov;37(11):2926-33.
- Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, 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 Mar 1;315(9):898-907.
- Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, 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 May;41(5):1009-1016.
- Holst JJ, Buse JB, Rodbard HW, Linjawi S, Woo VC, Boesgaard TW, et al. IDegLira Improves Both Fasting and Postprandial Glucose Control as Demonstrated Using Continuous Glucose Monitoring and a Standardized Meal Test. J Diabetes Sci Technol. 2015 Oct 6;10(2):389-97.
- Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. Diabetes Obes Metab. 2018 Apr;20(4):954-962.
- Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16(7):636-44.
- Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. Diabetes Ther. 2015 Dec;6(4):573-591.
- Harris SB, Kocsis G, Prager R, Ridge T, Chandarana K, Halladin N, 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 Jun;19(6):858-865.

## RÉFÉRENCES

25. Rodbard HW, Buse JB, Woo V, Vilsbøll T, Langbakke IH, Kvist K, et al. Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycosylated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Jan;18(1):40-8.
26. Vilsbøll T, Vora J, Jarlov H, Kvist K, Blonde L. Type 2 Diabetes Patients Reach Target Glycemic Control Faster Using IDegLira than Either Insulin Degludec or Liraglutide Given Alone. *Clin Drug Investig.* 2016 Apr;36(4):293-303.
27. American Diabetes Association. Pharmacologic approach to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018, 41, suppl 1, 573-585.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
29. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848.

## CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles, Belgique  
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be